

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA SEROLOJİ, ENDOSKOPİ VE
HİSTOPATOLOJİNİN KORELASYONU

Dr. Gülşah DAĞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Ali KARATAŞ

ANKARA
AĞUSTOS 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA SEROLOJİ, ENDOSKOPİ VE
HİSTOPATOLOJİNİN KORELASYONU

Dr. Gülşah DAĞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Ali KARATAŞ

ANKARA
AĞUSTOS 2023

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	GÜLŞAH DAĞ
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 2 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	14/08/2023

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Çölyak Hastalığında Seroloji, Endoskopi ve Patolojinin Korelasyonu

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Dr. Gülşah DAĞ'ın 'Çölyak Hastalığında Seroloji, Endoskopi ve Patolojinin Korelasyonu' isimli tezi komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BASKAN

ÜYE

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet İBİŞ

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübeleri ve akademik kariyeriyle bana her zaman örnek olan, desteğini sürekli hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Ali KARATAŞ'a,

Öğrencileri olmaktan her zaman gurur duyduğum, mesleki, bilimsel ve insani olarak bizlere yol gösteren başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin ERTEN olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte çalışma şansı elde ettiğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gülşah DAĞ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TANIM.....	3
2.2.TARİHÇE.....	3
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4.PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.4.1. Genetik faktörler	6
2.4.2. Çevresel Faktörler	7
2.5.İmmunolojik Faktörler	9
2.6.KLİNİK	10
2.6.1. Tipik (Klasik) ÇH.....	11
2.6.2. Atipik (Klasik Olmayan) Çölyak Hastalığı.....	11
2.6.3. Sessiz Çölyak Hastalığı.....	12
2.6.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı	12
2.7.Latent Çölyak Hastalığı.....	12
2.8.ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	12

2.9.TANI	13
2.9.1. Serolojik değerlendirme	15
2.9.2. Endoskopik İnceleme ve Histopatolojik Bulgular	17
2.10.TEDAVİ	22
2.11.KOMPLİKASYONLAR	22
2.12.TAKİP	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKÇA	60
8. ÖZET	72
9. ABSTRACT	75
10.EKLER.....	78
11.ÖZGEÇMİŞ	80

KISALTMALAR

ÇH	: Çölyak Hastalığı
DGP	: Deamide Gliadin Peptide
E	: Erkek
EMA	: Endomisyal Antikor
ESPGHAN	: European Society Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, And Nutrition
F	: Female
HLA	: Human Leucocyte Antigen
Ig	: Immunoglobulin
K	: Kadın
M	: Male
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NDAİD	: Non-Steroidal Anti-Inflamatuvar Drugs
Ttg	: Doku Transglutaminaz

TABLÖLAR

Tablo 1.Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN’ nın önerdiği basit puanlama sistemi	13
Tablo 2. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler	14
Tablo 3. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği.	15
Tablo 4. Hastaların Yaş Dağılımları	27
Tablo 5. Hastaların Cinsiyet Dağılımları	27
Tablo 6. Hastaların Patoloji Sonuçları ve MARSH Skorlarının Dağılımları.....	28
Tablo 7. Hastaların Endoskopi Sonuçlarının Dağılımları	29
Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı.....	30
Tablo 9. Hastaların Antikor Düzeylerinin Dağılımı	31
Tablo 10. Patoloji Sonuçlarına Yaşın Etkisi	32
Tablo 11. Patoloji Sonuçlarına Cinsiyet ve Antikorların Etkisi.....	32
Tablo 12. Altın Standart Patoloji Sonuçlarına Göre Antikor Testleri ve Endoskopinin Duyarlılık Özgüllük ve Test Geçerliliği Sonuçları	33
Tablo 13. Altın Standart MARSH skor 3’e Göre Antikor Testleri ve Endoskopinin Duyarlılık Özgüllük ve Test Geçerliliği Sonuçları	34
Tablo 14. Patoloji Sonuçlarına Antikor Düzeylerinin Etkisi	35
Tablo 15. Antikor Düzeylerinin MARSH Skoruna Etkisi	36
Tablo 16. Endoskopi Sonuçları ile Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 17. MARSH Skoru ile Endoskopi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 18. Antikor Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi	42
Tablo 19. Antikor Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi	42
Tablo 20. Antikor Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi	43

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çölyak Hastalığında “buz dağı modeli”	10
Şekil 2. Çölyak hastalığının karakteristik endoskopik görüntüsü. (Duodenal	18
Şekil 3. MARSH skorlama sistemi: tip-1: intraepitelyal lenfosit artışı, tip-2: kriptlerde uzama, tip 3a-3c: villuslarda progresif atrofi	19
Şekil 4. MARSH 1	20
Şekil 5. MARSH 3B.....	20
Şekil 6. MARSH 3C.....	20
Şekil 7. Çölyak Hastalarının Dekatlara Göre Dağılımı.....	29
Şekil 8. Anti-DGP-IGA Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı	37
Şekil 9. Anti-DGP-IGG Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı	38
Şekil 10. D-Transglutaminaz IGA Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı	39
Şekil 11. D-Transglutaminaz IGG Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı	40
Şekil 12. Anti DGP-IGA Düzeyleri İçin ROC Analizi	44
Şekil 13. Anti DGP-IGG Düzeyleri İçin ROC Analizi	45
Şekil 14. D Transglutaminaz IGA Düzeyleri İçin ROC Analizi.....	46
Şekil 15. D Transglutaminaz IGG Düzeyleri İçin ROC Analizi.....	47

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), belirli genetik tiplere sahip bireylerde glutene maruziyet sonucu tetiklenen, ince bağırsağın yaygın, kronik inflamatuvar bir bozukluğudur.

Gluten; buğday, arpa, çavdar başta olmak üzere çeşitli tahıllarda bulunur.

Son yıllarda geriatrik hastalarda dahi rastlanmakta olan ÇH'nın tanı sayısındaki artışa bağlı olarak her yaşta görülebilen bir hastalık haline gelmiştir. Bu esas olarak ÇH tanısı için kullanılan tarama testlerinin daha ulaşılabilir olmasına bağlanmıştır.(1)

Çölyak hastalığının tahmin edilen gerçek prevalansı %1-3'tür.(2)

ÇH dünyanın bir çok yerinde görülen, her yaştan ve cinsiyetten insanı etkileyen bir durumdur. Semptomlar, geniş bir yelpazede görülür. İlk tespit genellikle çölyak spesifik serolojiye dayanır ve doğrulama genellikle bağırsak biyopsisi gerektirir. ÇH ince bağırsak iltihabı, kript hiperplazisi ve villus atrofi ile karakterize, bağışıklık aracılı bir hastalıktır.(3)

Çölyak hastalığının kesin tanısı biyopsi ile koyulmakta olup, duodenal biyopside karakteristik mukozal hasarın gösterilmesiyle uzun süredir başarılmıştır, ancak bu tür histoloji temelli bir yaklaşım invazivdir ve teknik olarak zordur.

Duodenal biyopsi tanı için altın standart kabul edilse de serolojik tanının yeterliliğini savunan çok sayıda çalışma mevcuttur. Serolojik tanı için spesifik olan anti-gliadin ve doku transglutaminaz İg-A antikor testleri mevcuttur. (4)

ÇH için yüksek riskli grupta olan fakat asemptomatik olan yetişkinlerin ÇH açısından taranması halen tartışmalıdır. Fakat aile öyküsünde ÇH olan veya

kendisinde tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı, otoimmün hepatobiliyer hastalıklar, Down ve Turner sendromu gibi hastalıklar olan bireyler çölyak hastalığı açısından dikkatli olunmalıdır. Çölyak hastalığı, gastrointestinal semptomu olan veya olmayan malabsorpsiyon ile ortaya çıkabilen çok çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Çölyak hastalığı irritable barsak hastalığı veya dispepsi benzeri semptomları taklit edebilir (5)

Çölyak hastalığının tedavisi hayat boyu süren glutensiz diyetdir. Glutensiz diyetle uyumun iyi olması hastalığın seyri açısından önemlidir.

Biz bu çalışmada Çölyak hastalığı tanısında histopatoloji ile serolojinin korele olduğunu yani serolojinin patoloji kadar tanı koymada etkin olabileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde, buğday, çavdar ve arpa gibi gluten içeren besinlerin alınmasıyla gözlenen gluten karşı immün reaksiyonun eşlik ettiği otoimmün bir ince barsak hastalığıdır.(6, 7)

Gluten; nişastayı uzaklaştırmak amacıyla buğday hamuru yıkanır ve yılandıktan sonra arta kalan suda çözünmeyen bir protein kütesidir. Gluten ve gluten ilişkili proteinler başlıca buğday, çavdar ve arpada bulunur.(8)

2.2. TARİHÇE

Çölyak hastalığının ilk ortaya çıkışı tahılın yani tarımın ortaya çıkışıyla olmuştur. Çölyak kelimesinin kökeni Yunanca bir kelime olan ve karın anlamına gelen “koiliakos” kelimesidir.

Çölyak hastalığı 2000 yıldır bilinmektedir. İlk olarak milattan sonra 250 yılında Kapodakyalı hekim Aretaeus tarafından bir emilim bozukluğu sendromu olarak yetişkinlerde tanımlanmıştır. Çölyak hastalığının günümüz haline en yakın şekli ise ilk kez pediatrist Samuel Gee tarafından 1888 yılında Kuzey Avrupa’da çocuklarda tanımlanmıştır.(9, 10)

Amerikalı Doktor Christian Herter 1908’de “intestinal infantilism” olarak hastalığı tanımlamış ve bununla ilgili bir kitap yazmıştır. İntestinal infantilism olarak tanımladığı hastalığa sahip bireylerin yağları karbonhidratlara göre daha iyi tolere ettiklerini belirtmiştir.(11)

1950 yılında Hollandalı pediatrist Dr. Willem Karel Dicke Utrecht Üniversitesi'ndeki doktora tezinde buğday, çavdar ve yulafın diyetten çıkarılması ile genel durumda belirgin değişim ve yağlı ishalde belirgin azalma olduğu gözlenen çocuk hastalardan bahsetmiştir.(12)

Çölyak lezyonunun ilk patolojik doğru tanımı ise 1954'te çölyak hastalığı olan bir hastadan laparotomide alınan biyopsi örneklerini inceleyen Paulley ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İnce bağırsak mukozasında geniş düz villus ve yoğun kronik inflamatuvar hücre infiltratı görmüşlerdir. (13)

1965'de Çölyak hastalığında genetik faktörlerin de rol aldığı belirtilmiştir.(12)

İlk kez ÇH tanı kriterlerinin belirlenmesi ise 1969'da Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından yapılmıştır.(14, 15)

1986'da Çölyak hastalığı ve human lökosit antijen(HLA)-DQ2 haplotipleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.(16)

Marsh ise 1992 yılında histolojik sınıflandırma sistemi oluşturarak Çölyak hastalığı patolojisi için bir skora sistemi geliştirmiştir. (17)

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak Hastalığının insidansı artık hastalığın daha iyi tanınması ve testlere ulaşımın daha kolay olması sebebiyle gün geçtikçe artmaktadır. İnsidansın artış sebebinin, tespitin artmasından bağımsız olarak hastalığın kendisinin de gerçek bir hastalık insidans artışına sahip olduğuna dair yayınlar mevcuttur.(18)

ÇH prevelansı coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir. Bunun da asıl sebebi diyetin coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermesidir. Gluten içerikli tahılların daha çok tüketildiği yerlerde ÇH daha sık görülmektedir. Örneğin; İngiltere, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika gibi buğdayın önemli bir besin kaynağı olduğu bölgelerde ÇH sıklığı artarken; Uzak Doğu ülkelerinde (Çin ve Japonya gibi) buğday kullanımı daha az olduğu için bu bölgelerde ÇH daha nadir görülmektedir. (19)

Çölyak hastalığıyla ilgili 2018 yılında yayımlanan bir sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında hastalığın insidansını birden fazla zaman noktasında ölçen 33 çalışmanın 24'ünde (%73) zaman içinde tanı oranlarında önemli artışlar gösterdiği bulunmuştur.(20) Imsted County, Minnesota'da teşhis oranlarında 1950'den 2010'a kadar yılda %8,1'ik bir artış olduğu belirtilmiştir.(7, 20, 21)

Prevalans cinsiyet, yaş ve coğrafi koşullar gibi faktörlerden etkilenmektedir. ÇH kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha sıktır. ÇH ile birlikte görülen bazı durumlar (örneğin otoimmün hastalıklar ve hipotioidi gibi) kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü için de ÇH'da kadın ve erkek arasında 1,5 katlık bir oransal fark ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ÇH tanısı çoğunlukla 50 yaşından önce konmaktadır, prevelansının ise 40'lı yaşlarda 4-5 kat arttığı görülmüştür.(22)

Türkiye'de 2005 yılında okul çocuklarında yapılan bir çalışmaya toplam 1263 sağlıklı okul çocuğu dahil edilmiş ve çocuklar tarandığında ÇH prevelansı 1:115 olarak hesaplanmış. ÇH tanısı biyopsi ile kanıtlandığında da ÇH prevelansının 1:158'e çıktığı görülmüştür. (23)

Yine Türkiye'de erişkinlerde yapılan bir çalışmaya 2000 sağlıklı kan donörü dahil edilmiş ve bunlara ÇH için serolojik test yapılmış ve 2000 kişinin

23'ünde(%1.3) test pozitif olarak saptanmış. Bunlardan biyopsi için endoskopi yapılmasını kabul eden 12 hastanın 10'unda ise patoloji ve endoskopik makroskopi ÇH ile uyumlu olarak bulunmuş.(24)

Türkiye'de 2011 yılında yapılan ve 6-17 yaş arası 190 sağlıklı okul çocuğunu dahil eden bir çalışmada ÇH sıklığının en az %0,47 olduğu belirtilmiştir.(25) Türkiye'de sağlıklı okul çağı çocuklarında yapılan başka bir çalışmada ise ÇH sıklığının %0,39 (1:256) ile %0,46 (1:216) arasında değiştiği bildirilmiştir. (24, 26)

Yine Türkiye'de yapılan başka bir çalışmaya bakacak olursak, farklı sebeplerden hastaneye başvuran 20-59 yaş arası yetişkin hastalardan 906 kişi çalışmaya alınmış. Ve bu çalışma sonucuna göre ÇH prevalansının %1 olduğu bildirilmiş. Bu çalışmada hastanın bilinen bir kronik hastalığı olup olmadığı gözetilmediğinden, o bölgede yaşayan (çalışma Kayseri ilinde yapılmış) sağlıklı toplumun özelliğini tam olarak yansıtmadığı düşünülmüş ve bu sebeple ÇH sıklığının çalışmanın yapıldığı bölgede sağlıklı bireylerde daha düşük bir oranda olabileceği belirtilmiştir.(27)

2.4. PATOFİZYOLOJİ

ÇH'nın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte Patogenezinde genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu otoimmün bir enteropati olduğu düşünülmektedir.(28)

2.4.1. Genetik faktörler

Çölyak hastalığında genetik faktörler çok önemlidir ve ailesel yatkınlık anlamlı olarak yüksektir. Yapılan bir çalışmada monozigotik ikizlerde %75 oranında

birliktelik gösterilmiştir. Buradaki en önemli genetik faktör ise major histokompatibilite kompleksi(MHC) antijenleridir. (29)

ÇH, human lökosit antijen alelleri(HLA) ve major histokompatibilite kompleksi(MHC) ve MHC olmayan genlerle ilişkilidir. ÇH'da asıl genetik risk oluşturan ise HLA-DQ genleridir. ÇH tanılı bireylerin yaklaşık % 95'inde DQ2 pozitifdir. kalan %5'inde ise DQ8 pozitifdir.(30)

MHC antijenleri olan HLA DQ2/DQ8 varlığı ÇH için genetik risk oluşturmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Kuzey Amerika ve Avrupa toplumu %40 oranında bu haplotipleri taşımaktadır fakat bunların çoğunda hastalık ortaya çıkmamıştır. Bu sebeple HLA DQ2 veya HLA DQ8 hastalığın gelişimi için tek başına yeterli olmamakla birlikte bu alellerin varlığı ÇH için genetik bir yatkınlık oluşturmaktadır.(31, 32)

2.4.2. Çevresel Faktörler

ÇH oluşumunda ana çevresel faktör gluten alımıdır. ÇH'nın ortaya çıkmasını hızlandıran faktörler ise viral enfeksiyonlar, stres, gebelik, gastrointestinal cerrahi öyküsü olarak belirtilmiştir.(33, 34)

Gluten proteini ; buğdayda gliadin, çavdarda secalin, arpada hordein, yulafta avenin olarak bulunur. Bu proteinlere ortak adlandırma ile gluten denilmiştir. Gluten, en karmaşık protein ağlarından biridir. Isıya dayanıklıdır ve enzimlerce parçalanması zordur.(35)

Gluten tüketimi sonrası glutenin içinde bulunan gliadin ve benzerlerinin sebep olduğu olaylar zinciri başlar. İnce barsak mukozasında bulunan gliadin peptidleri ile HLA sınıf II molekülleri birleşir ve bu birleşme sonucu otoimmün

reaksiyon başlar. Böylece barsak mukozasında enflamasyon ve hasar oluşur. Bu reaksiyon en sık HLA-DQ2 ve HLA-DQ8’de görülür.(36)

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasını hızlandıran diğer bir çevresel faktör viral enfeksiyonlardır. Yapılan çalışmalarda Adenovirus Tip 12 EB1 proteini ile α -gliadin proteini karşılaştırıldığında birbirine benzer sekanslar olduğu görülmüştür. Amerika merkezli bir çalışmada tedavi almayan çölyak hastaları incelendiğinde bu hastaların %89’unun daha önce Adenovirus Tip 12 enfeksiyonu geçirdiği ortaya koyulmuştur. Benzer antijenik yapı sebebiyle Adenovirus Tip 12’nin ÇH patogenezinde rol alıyor olabileceği düşünülmüştür.(37)

Helicobacter pylori kolonizasyonunun ise Çölyak Hastalığı, astım ve diğer atopik hastalıklarına karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür.(38, 39, 40)

2006 yılında yayımlanan ve 1931 çocuktan oluşan bir kohort çalışmasında ise önemli bir gastroenterit etkeni olan rotavirüs’ün bağırsakta sitokin salınımını uyarak genetik olarak yatkın çocuklarda çölyak hastalığına sebep olan otoimmün reaksiyonu başlatabileceği bildirilmiştir.(41)

Anne sütünün bağışıklık sistemini güçlendirici etkilerine rağmen ÇH gelişimini geciktirip geciktirmediği halen tartışmalıdır. Fakat genel öneri bebeklerin ilk 2 yıla kadar anne sütü almasının devam edilmesi ve ek gıda geçişinin 4 aydan önce-7 aydan sonra olmaması yönündedir. (42)

Elektif sezaryen doğumun da yenidoğanın bakteriyel florasını etkilediği gerekçesiyle çölyak hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.(43)

ESPGHAN ise ek gıdaya başlamanın bebeğin 4. ile 12. ayı arasında önerildiğini ve ilk başlarda fazla gluten içeren besin verilmesinden kaçınılması gerektiğini bildirmiştir.(44)

2.5. İmmunolojik Faktörler

Çölyak hastalığında HLA bağımlı adaptif bağışıklık yanıt ve HLA bağımsız doğuştan gelen bağışık yanıt olmak üzere iki farklı immunolojik yanıt vardır. Doğuştan immün yanıtta CD-8 hücreleri ve sitotoksik T hücreleri rol alır. Çölyak hastalarında gluten maruziyeti sonrası barsak epitelinden interleukin-15(IL-15) sitokin üretimi olur. IL-15 de CD-8 hücrelerine naturel killer (NK) hücresi özelliği kazandırır. Bunun sonucunda ise epitel hücrelerine kontrolsüz bir saldırı yani otoimmün reaksiyon olur. Ve bu da epitelde hasar meydana getirir. (45)

Çölyak hastalarında gluten yeterince parçalanıp sindirelemediği için en son kalan yıkım ürünü olan peptidler antijenik özellik taşır. Bu peptidler intestinal epitelde içeri alınır ve doku transglutaminazı tarafından transamidasyon ve deamidasyon reaksiyonlarına sokulur. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan glutamic asit parçacıkları negative yüklüdür ve HLA üzerinde bulunan pozitif yüklü antijen bağlama bölgeleriyle birleşirler. Böylece gluten, birleşme sonucunda oluşan HLA kompleksi ile CD4+ T hücrelerine sunulmuş olur. (46, 47) Akabinde ise lenfositler aktifleşerek immün yanıtı başlatır ve sitokin (İL-4, TNF, İFN-alfa) salınımı uyarılır. (48)

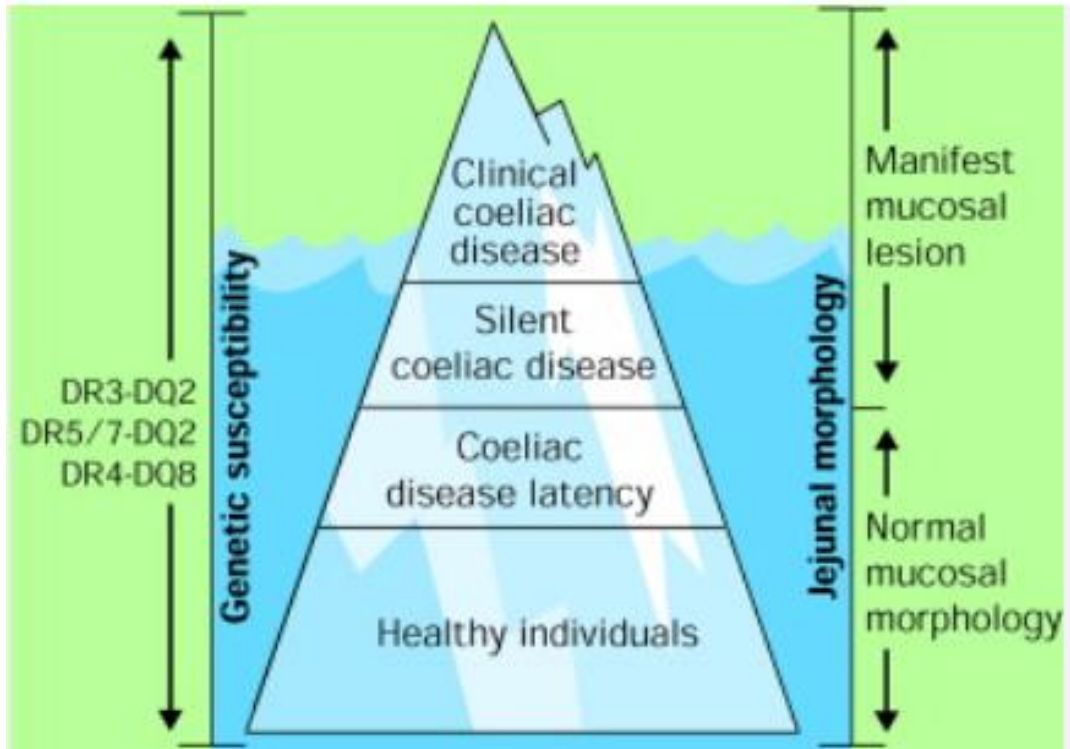
Sitokinlerin salınımı ile iyice şiddetlenen immün yanıt sonucunda intestinal hücre hasarı oluşur. Böylece villus atrofiyle sonuçlanacak olan kronik inflamasyon yanıtı başlamış olur. (49)

Deaminasyon reaksiyonları sonucunda oluşan aktif glutamik asit parçaları hücre dışı alana sızarak lizin irtifa eden başka proteinlere bağlanırlar. Bağlandığı proteinlerden biri de ekstraselüler alandaki endomisyumdur ve endomisyumla bağlanma sonucunda anti-endomisyum antikorları oluşur. Doku transglutaminazı da

glutamik asit parçaları ve gliadin ile birleştikten sonra aynı şekilde doku transglutaminazına karşı da antikor oluşur. Ve bu reaksiyonların sonucunda oluşan anti-endomisyum ve anti-doku transglutaminaz antikorları hastalığın saptanmasında kullanılmaktadır.(48)

2.6. KLİNİK

Çölyak hastalığında klinik oldukça değişken ve farklıdır. İshal, karın şişliği, iştahsızlık gibi hastalık belirtileri gittikçe daha az görülmektedir.(48). Serolojik testler gibi tanı yöntemlerinin artması sebebiyle asemptomatik olguların semptomatik olgulara göre daha fazla sayıda tanı almasına sebep olmuştur.Bu sebeple hastalık “buz dağı” modeline benzetilmiştir.(50)



Şekil 1. Çölyak Hastalığında “buz dağı modeli” (51)

Çölyak hastalığının klinik tipleri:

1. Tipik (Klasik) ÇH
2. Atipik ÇH
3. Sessiz ÇH
4. Potansiyel ÇH
5. Latent ÇH

2.6.1. Tipik (Klasik) ÇH

Genellikle süt çocuklarında ve erken çocukluk döneminde diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan malabsorbsiyon semptomları ve bulguları mevcuttur. Tipik semptomlar; diyare (dışkı tipik olarak yağlı ve cıvık görünümündedir), steatore olup kilo kaybı veya büyüme-gelişme geriliği eşlik etmektedir. Hipoalbünemiye bağlı yaygın ödem de görülebilmektedir. Hastaların serolojik testleri pozitif olup patolojileri çölyak ile uyumludur.(52, 53, 54)

2.6.2. Atipik (Klasik Olmayan) Çölyak Hastalığı

Malabsorbsiyon semptom ve bulguları yoktur. Genellikle erişkinlerde ve geç dönem çocuklukta görülür. Dispeptik şikayetler ve kabızlık gibi atipik gastrointestinal yakınmalar, transaminaz enzim yüksekliği, dirençli demir eksikliği anemisi, puberta tarda, boy kısalığı, aftöz stomatit, dermatitis herpetiformis, diş mine tabaka bozukluğu, osteoporoz, artrit, nörolojik bozukluklar görülebilir. Seroloji ve biyopside patolojik bulgular çölyak ile uyumludur. (7, 53, 54)

2.6.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığına dair yeterli klinik veri ve bulgu olmadan asemptomatik hastada serolojinin ve biyopsi patolojisinin çölyak ile uyumlu olmasıdır. (53)

2.6.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Serolojinin pozitif olup patolojinin negative olduğu hasta grubudur. Doku grupları HLA DQ2 veya HLA DQ8 ile uyumludur. İleride çölyak hastası olma potansiyeli taşırlar. Bu nedenle bu hastalar takipte kalmalıdır. 2011’de yayımlanan ve 106 potansiyel çölyak çocuk bireyin dahil edildiği bir çalışmada; 3 yıllık izlem süresince hastaların %32’sinde antikor düzeylerinde dalgalanma, %30.8’inde ise villus atrofi meydana geldiği gösterilmiştir.(55)

2.7. Latent Çölyak Hastalığı

Bu grup hastalar çölyak ile uyumlu doku grubu HLA DQ2 veya HLA DQ8’e sahiptirler. Hayatlarının bir döneminde enteropati meydana gelir. Bu hasta grubunda seroloji pozitif veya negative olabileceği gibi aynı şekilde çölyak belirtileri olabilir veya olmayabilir.(54)

2.8. ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Çölyak hastalığı; dermatitis herpetiformis (çölyak hastaları gibi HLA DQ2 veya HLA DQ8 doku grubuna sahiptirler), Tip 1 diyabetes mellitus, Hashimoto tiroiditi, IgA eksikliği, alopesi areata, Addison hastalığı, Sjögren Sendromu, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit gibi otoimmün ve

idiopatik hastalıklarla birlikte görülebilir. Ayrıca Down, Turner ve William sendromları gibi kromozomal hastalıklarla da birlikte olabilir.(56, 57)

2.9. TANI

Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir fakat klasik tipin daha sık görüldüğü erken çocukluk döneminde büyüme-gelişme diğer yaşlara göre daha önemli olduğu için bu yaş grubunda tanıyı atlamamak çok önemlidir. Klasik olmayan çölyak tipleri ise geç çocukluk ve erişkin döneminde daha sık görülür.(53, 54, 58, 59)

Günümüzde Çölyak hastalığı tanısı, ESPGHAN önerileri doğrultusunda konulmaktadır. Dernek 2012 yılında önerileri gözden geçirmiş ve yeni tanı kılavuzunu yayımlamıştır. Puanlama sistemine göre çölyak tanısı konulması için hasta en az 4 puan almalıdır. (54, 60)

Tablo 1. Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN' nın önerdiği basit puanlama sistemi.(60)

	Puanlar
Belirtiler	
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Belirtisiz	0
Serum antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-dTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti- dTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm ÇH'ye özgü antikorlar negatif	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA-DQR1-0202)	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza)	2
Marsh 2 ya da 3a (villus boyu/ kript derinliği oranında orta derecede azalma) ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

Tipik veya atipik bulguları ÇH'yi düşündüren olgulara tanı için ilk aşama tarama testi olarak kullandığımız serolojik testler yapılmalıdır. Bu testlerde gıdalardaki proteinlere ve intestinal mukozadaki yapısal proteinlere (endomisyum, transglutaminaz, retikülin) karşı oluşmuş antikorlara bakılmaktadır. Yanlış negatiflikleri önlemek için tarama testleri hasta gluten içeren diyet altındayken yapılmalıdır. (60, 61)

Tarama testi sonucunda serolojisi pozitif çıkan hastalarda ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır. Serum doku transglutaminaz (tTG)-IgA ve endomisyal (EMA)-IgA antikor testleri yakın sensiviteye sahiptir. ÇH olasılığı düşük riskli olan bireylerde (ÇH'a dair anlamlı belirti ve bulgu olmaması, aile öyküsü olmaması hastayı düşük riskli yapar) her iki antikor testi de negatif ise biyopsi ihtiyacı ortadan kalkar. EMA IgA ve tTG-IgA antikorlarının özgüllükleri yüksektir. Bu nedenle, düşük riskli popülasyonlarda bile pozitif gelebilir. EMA-IgA testinin en yüksek tanısal özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. Fakat tTG-IgA testinden maliyeti daha yüksektir bu nedenle daha az kullanılır. (62, 63)

Çölyak hastalığı olasılığı yüksek olan bireylerde (ÇH kliniği ve riski olan bireyler) ise hem seroloji testi hem de serolojiden bağımsız intestinal biyopsi yapılmalıdır. (22, 62, 63)

Tablo 2. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler, (60)

Serolojik testler		Yöntem
Antigliadin Antikor (AGA)	IgA/IgG	ELISA
Anti Endomisyum Antikor (EMA)	IgA/IgG	IFA, ELISA
Antiretikülin Antikor (ARA)	IgA/IgG	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor (dTG)	IgA/IgG	ELISA, IKY
Deamide gliadin peptid (DGP) antikor	IgA, IgG	ELISA

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, IFA: Immuno Fluorescence Assay, IKY: İmmuno Kromatografik Yöntem.

Tablo 3. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği.(60)

ÇH antikorları	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA IgG	75-100	42-98
AGA IgA	53-100	65-100
EMA IgA	75-98	96-100
dTG IgA	98.5	98
DGP IgA	97	93

2.9.1. Serolojik değerlendirme

Doku Transglutaminaz (tTG)-IgA antikor, Çölyak hastalığının tespiti için en sık tercih edilen testtir. Total IgA seviyelerini eş zamanlı olarak ölçülmelidir. IgA eksikliği olan hastalarda, deamide gliadin peptidi (DGP)-IgG ile IgG bazlı testler yapılabilir. (22)

Serolojik testleri; hedef antijenlerine dayanarak iki gruba ayırabiliriz;

- **Otoantikorlar: Anti-endomisyal antikor (EMA-IgA), Anti-doku Transglutaminaz antikorları (tTG) (tTG-IgA, tTG-IgG)**
- **Gliadini hedefleyen antikorlar: Doğal gliadine karşı antikor: Anti-gliadin antikor (AGA-IgA, AGA-IgG), Sentetik olarak deamidatlanmış gliadin peptidlerine karşı antikorlar: Deamide edilmiş gliadin peptidi (DGP) -IgA, DGP-IgG (63)**

Anti-endomisyal antikor: Düz kas hücrelerini çevreleyen bağ dokularına bağlanırlar ve immüno Floresan görüntü ile karakteristik bir boyama paterni gösterir. Hedef antijeni bir doku transglutaminazıdır. EMA-IgA'nın sensitivitesi orta derecededir ve tedavi edilmemiş Çölyak hastalarında spesifitesi oldukça yüksektir. (64)

Düşük EMA-IgA titreleri bile Çölyak hastalığı için anlamlıdır bu sebeple titre belirtmek yerine genellikle negative veya pozitif olarak test raporlanır. Titreye bakılacak olursa da serum EMA-IgA seviyeleri glutensiz diyetle düşmektedir. (65)

Anti-doku Transglutaminaz antikorları: Anti endomysial antikorların hedef antijeni tTG-2'dir. Anti-tTG antikorları, Çölyak hastalığının tanısı için oldukça sensitif ve spesifiktir. Endomisiyal antikorla birlikte kuvvetli pozitif TG2-IgA'nın (> 10 üst normal limit) pozitif prediktif değeri yaklaşık olarak % 100'dür.(54)

Antigliadin antikor: ÇH tanısında diğer antikor testlerine kıyasla tanısal doğruluğu daha azdır. % 15-20 arası yanlış pozitiflik verebilir. Bu sebeple kullanımı artık önerilmemektedir.(66)

Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin tanısal değeri bazı faktörlerden etkilenebilmektedir. Bunlar; test yöntemlerinin arasındaki varyasyon, çölyak hastalığının şiddeti, diyet faktörleri, hastanın yaşı, IgA eksikliği olarak belirtilebilir.(65, 67)

Anti-deamidated gliadin peptide: DGP (deamidated gliadin peptidi), DGP'ye karşı oluşan serum IgA veya IgG'yi bulmak için tTG ile modifiye edilmiş gliadin dizilerini taklit eden sentetik gliadin peptidlerini kullanır. DGP-IgA, yüzde 94 duyarlılığa ve yüzde 99 özgüllüğe sahiptir. DGP-IgG, yüzde 92 duyarlılığa ve yüzde 100 özgüllüğe sahiptir.(68)

2000-2015 yılları arasındaki ÇH serolojisi için oluşturulan kılavuzlar taranarak oluşturulan ve 2016'da yayımlanan bir makalede anti-gliadin antikorun özgünlüğü ve

özgüllüğü düşük olması gerekçesiyle tanıda kullanılmaması gerektiği, bunun yerine en yeni serolojik test olan Anti-deamide gliadin peptit (DGP) antikorunun kullanılması gerektiğini belirtmiştir. Anti doku transglutaminaz'a göre önemli bir avantaj sağlamamakla birlikte, IgG bazlı DGP antikorunun, IgG bazlı tTG antikorundan biraz daha duyarlı olduğu ve selektif IgA eksikliği olanlarda tercih edilebileceği belirtilmiştir. Anti-doku transglutaminazın ise anti-endomisyum yerine kullanılmasının maliyeti önemli oranda düşürdüğü ve zaten endomisyal antikorların oluşturulduğu antijenin doku transglutaminaz olması sebebiyle sonuçlarda anlamlı fark olmayacağını belirtmiştir.(69)

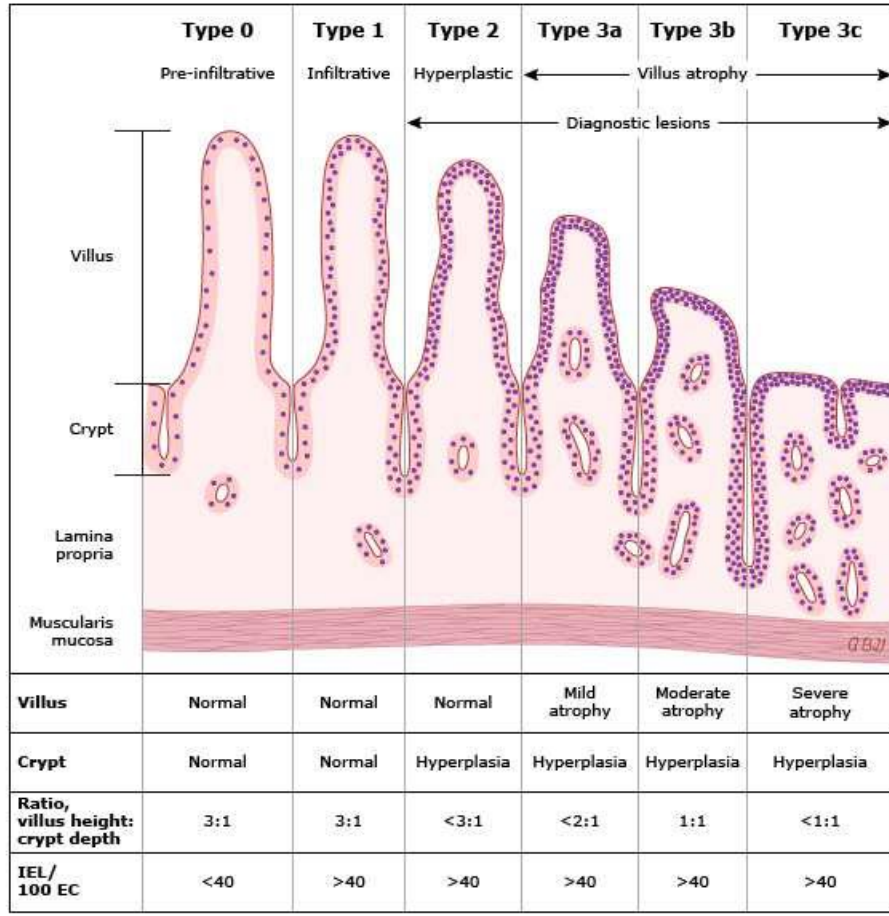
2.9.2. Endoskopik İnceleme ve Histopatolojik Bulgular

Seroloji şozitif olan hastalara endoskopik görüntüleme yapıp hastalardan biyopsi alınmalıdır. Çölyak ile uyumlu endoskopik bulgular: taraklanma, çorak toprak manzarası, nodülerite, fissürlerin kıvrımlarında kayıp, submukozal vaskülaritede belirginleşme ve atrofik görünümlü mukozadır. Çölyak ile uyumlu endoskopik morfolojik bulguların hassasiyeti %59-94, özgüllüğü %92-100 aralığındadır. Bu bulgular başka hastalıklarda da görülebilmektedir (otoimmün enteropati, giardiyazis, HIV enfeksiyonu). Bu sebeple histolojik inceleme ayırıcı tanıda önemli bir yere sahiptir. Tanı koymak için post bulber alandan en az 4 adet biyopsi alınması önerilmektedir.(70, 71)



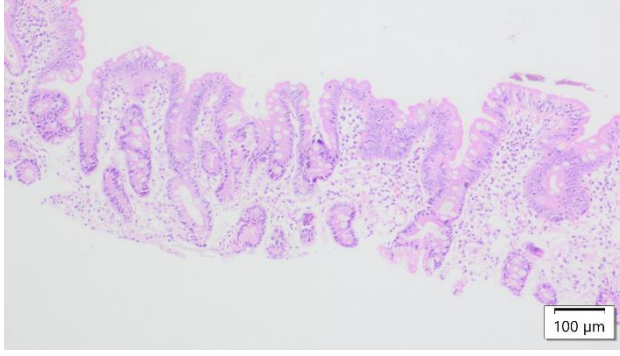
Şekil 2. Çölyak hastalığının karakteristik endoskopik görüntüsü. (Duodenal mukozanın dairesel kıvrımlarında kayıp, çatlama, parke taşı görünümü)(72)

Patolojik değerlendirmede tanı koymak ve hastalık şiddetini belirlemek için MARSH tarafından oluşturulan MARSH skora sistemi kullanılır.(73)

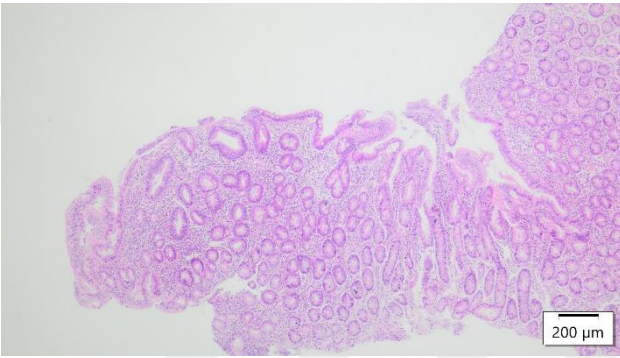


Şekil 3. MARSH skorlama sistemi: tip-1: intraepitelyal lenfosit artışı, tip-2: kriptlerde uzama, tip 3a-3c: villuslarda progresif atrofi (73)

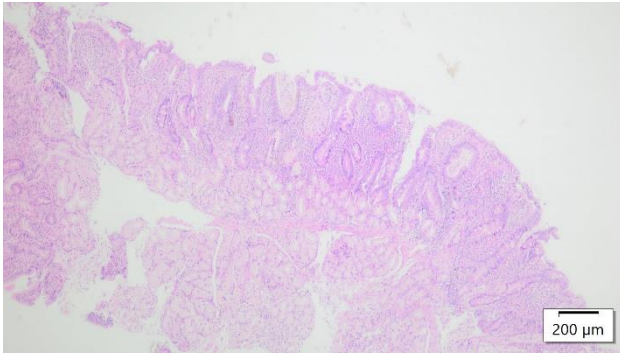
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından bakılan ve çalışmamıza dahil edilen hastalardan üçünün intestinal patoloji görüntüsü şekil 4, 5 ve 6 da gösterilmiştir.



Şekil 4. MARSH 1



Şekil 5. MARSH 3B



Şekil 6. MARSH 3C

Bazen seroloji pozitifken patoloji normal veya şüpheli olarak görülebilir (Marsh 0 veya 1). Bu durumda seroloji yanlış pozitifliği veya düşük antikor titresi sebebiyle olabilir. Titre üst sınırın 2 katından fazla ise bu duruma çok rastlanmaz. Bazen de çölyak lezyonlarının intestinal epitelde heterojen olarak dağılması

sebebiyle biyopsi alınan bölge normal olabilir ve sonuç olarak biyopsi normal gelebilir. Bu gibi seroloji ve biyopsinin uyumsuz olduğu durumlarda genetik tiplendirmeye başvurulabilir.(74, 75)

HLA-DQ2 ve DQ8 negatif ise çölyak hastalığı dışlanır. Villöz atrofi yok ise intestinal epiteldeki lenfositik infiltrasyon ÇH için spesifik değildir. Özellikle NSAİD kullanımı da bu patolojiye sebebiyet verebilir. Bunun dışında bazı otoimmün hastalıklarda, Helicobacter pylori enfeksiyonunda ve bazı parazit enfeksiyonlarda da lenfositik infiltrasyon görülebilir.(22, 76)

HLA-DQ2 veya DQ8 pozitif saptanır ise hastaya yüksek glutenli diyet altında biyopsi işlemi tekrarlanır. Bunun için 6-12 hafta boyunca ve günde en az 10 gr gluten alacak şekilde beslenmeli (yaklaşık 4 dilim glütenli ekmeğe eşdeğer) ve sonrasında biyopsi yapılmalı.

Serolojisi pozitif olan ve histolojik incelemede Marsh 2 veya 3 saptanan hastalara kesin olarak ÇH tanısı konmuş olur. (22, 74)

Serolojisi negatif olup patolojisi Marsh 2 veya 3 ile uyumlu ise genetik incelemeye başvurulur. Eğer HLA-DQ2 veya DQ8 pozitif gelir ise hastaya 12-24 ay süresince glutensiz diyet önerilerek hem klinik cevap takip edilir hem de bu süre sonunda patolojik örneklem tekrarlanır. Bu süre sonunda histolojik yanıt da var ise hastanın ÇH olması muhtemeldir. Histolojik yanıt yok ise çölyak dışı villus atrofisi olduğu düşünülür.(7, 77)

İntestinal villöz atrofinin çölyak dışındaki nedenleri ise şu şekildedir; inek sütü intoleransı, soya intoleransı, Tropikal sprue, peptik duodenit, malnutrisyon, bakteriyel aşırı çoğalma, Crohn hastalığı, yaygın değişken immün yetmezlik, eozinofilik gastroenterit, otoimmün enteropati, giardiazis, AIDS enteropatisi,

intestinal lenfoma, Zollinger-Ellison sendromu, ilaçlar (örneğin; olmesartan), Whipple hastalığı, post-gastroenterit, barsak tüberkülozu, Graft versus host hastalığı.(78)

2.10. TEDAVİ

Tedavideki ana nokta etkenin ömür boyu ortadan kaldırılması yani diyetle glutenin ortadan kaldırılmasıdır. Buğday, arpa ve çavdar gibi gluten kaynağı besinler diyetten tamamen çıkarılmalıdır.(22)

Bazı alternatif tedavi çalışmaları halen devam etmektedir. Bunlar; modifiye edilmiş tahıllar, gliadin peptitlerinin hidrolizini sağlayan ajanlar, intestinal kanalda gliadin absorpsiyonunu engelleyen zonulin inhibitörleri, barsak geçirgenliğini azaltan ve düzenleyen Rho/Rho kinaz inhibitörleri, tTG 2 inhibitörleri, HLA DQ2 blokörü ve İnterlökin blokörü, İntestinal yapıyı düzelten Respondin-1 ve peptid aşılar.(30, 79)

Glutensiz diyetle yanıt alınamayan vakalarda ise vakalar tedaviye dirençli kabul edilip steroid, azatiopürin, siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar denenebilir.(80, 81)

Bunların dışında malabsorpsiyona bağlı oluşan vitamin ve mineral eksiklikleri de takviye edilmelidir. (82)

2.11. KOMPLİKASYONLAR

Malabsorpsiyona bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar; demir eksikliği anemisi, B12 ve folat eksikliği, laktoz intoleransı, vitamin D eksikliği, rikets, osteopeni/osteoporoz, vitamin A ve E eksiklikleri, diyare, konstipasyon, çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, malnütrisyon. Bazı kanser risklerinde artış olur; Non-

Hodgkin lenfomalar, özofagus ve nasofarenks kanseri, ince bağırsak ve kolon kanseri, hepatobiliyer kanserler ve pankreas kanseri.

Dermatitis herpatiformis, Mikroplastik kolit ,Gluten ataksisi, Hiposplenizm gibi bazı immünolojik bozukluklarla komplike olabilir.

Aritmi, Tromboembolizm, kardiyomiyopati, miyokardit, iskemik kalp hastalığı gibi bazı kardiyovasküler hastalıklara sebebiyet verebilir.(36, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90)

2.12. TAKİP

İlk control tanı anından sonra ilk 6 ay içerisinde yapılmalıdır. Ve ilk tanı anında ÇH'a eşlik edebilecek olan otoimmün hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalar muhakkak bir diyetisyene yönlendirilmelidir. Akabinde eğer herhangi bir problem yok ise yıllık takip önerilir. Eğer takiplerde bir komplikasyon saptanırsa takip aralığı 3-6 aya düşürülmelidir. Rutin kontrollerde çölyak antikorları, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, folik asit, demir parametreleri, vitamin testleri ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır.(91, 92, 93)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2023 tarih ve 326 karar no ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 2014-2022 yılları arasında çölyak hastalığı şüphesiyle seroloji bakılan ve aynı zamanda endoskopi yapılarak biyopsi örnekleme yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların isim listesine hastanenin bilgi sisteminden erişim sağlandı. 621 hasta retrospektif olarak tarandı ve sonuç olarak kriterlerimize uyan 205 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı kalma kriterleri şu şekilde belirlendi:

Hastanın 18 yaşından küçük olması

Hastanın biyopsi sonucuna ulaşamaması (tanıda altın standard olarak histopatoloji kabul edildiği için biyopsi sonucundan bağımsız olarak diğer kriterleri karşılıyorsa ve biyopsi sonucuna ulaşılabiliriyorsa hasta çalışmaya dahil edilmiştir)

Hastada oto-antikorlardan hiçbirine bakılmamış olması (oto-antikorların her biri ayrı ayrı diğer parametrelerle analize sokulduğu için tek oto-antikor bakılmış olsa dahi o hasta çalışmaya dahil edilmiştir)

Hastanın daha önce çölyak tanısı almış olması (çalışmamıza sadece yeni tanı çölyak hastaları dahil edilmiştir.)

Çalışmamıza dahil edilen 205 hastanın retrospektif olarak epikrizleri, total Ig A, çölyak oto-antikorları, endoskopi raporu ve patoloji raporları tarandı.

Hastaların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi.

Hastaların geliş şikayeti, hemogram, biyokimya ve genetik sonuçları dikkate alınmadı.

Biyopsi sonuçları tanıda altın standard kabul edilerek eş zamanlı bakılan endoskopik görüntü bulguları ve seroloji test sonuçları ile birlikte değerlendirildi.

Çalışmamızda çölyak antikorlarından anti-dgp Ig A, anti-dgp IgG, anti-dgp IgG, anti-Ttg Ig A, anti Ttg Ig G değerlendirildi. Hastanemiz laboratuvarında çölyak antikorlarının cut-off değeri 10 U/ml olarak alınmış olup bu değer üstündekiler pozitif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif olan hastalarda antikor titresi mevcut olanlarda çalışmada sayısal değer olarak belirtilmiştir. Titresi sayısal değer olarak belirtilmeyen hastaların sonuçlarına hastane veri sisteminde ulaşılammıştır ve titre-çölyak şiddeti için bakılan analizden bu hastalar muaf tutulmuştur.

Hastaların antikor testleri otomatik cihazda (Alegria) ve ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır.

Ig A eksikliğini atlamamak için hastaların eş zamanlı Ig A değerleri de kaydedilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler nitel veriler için sayı veyüzde, nicel veriler için ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ile verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve anitlik yöntemlerle (Kolmogorov-smirnov/Shapiro-Wilkinson) incelenmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Student t testi, one-way ANOVA, Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni testi kullanılarak yapılmıştır. Serum anti DGP İGA, anti DGP İGG, D transglutaminaz İGA, D Transglutaminaz İGG

değerlerinin çölyak hastalığını öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

621 hasta retrospektif taranmış ve öncesinde bilinen ÇH tanısı olanlar, biyopsi sonucuna ulaşamayanlar, seroloji testi ve biyopsi yapıldığı sırada 18 yaşından küçük olanlar çalışma dışı bırakılarak sonuç olarak kalan 205 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 4’da hastaların yaş dağılımları sunulmuştur.

Tablo 4. Hastaların Yaş Dağılımları

n=205	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Minimum;Maksimum)
Yaş	39,0 $\pm$ 15,0	37 (18 ; 79)

Hastaların yaş ortalaması 39,0 $\pm$ 15,0’dır.

Tablo 5’de hastaların cinsiyet dağılımları sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların Cinsiyet Dağılımları

		Sayı	(%)*
Cinsiyet (n=205)			
	Kadın	151	73,7
	Erkek	54	26,3

*Sütun yüzdesi

Hastaların %73,7’si kadın, %26,3’ü erkektir.

Tablo 6’da hastaların patoloji sonuçları ve MARSH sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 6. Hastaların Patoloji Sonuçları ve MARSH Skorlarının Dağılımları

		Sayı	(%)*
Patoloji Sonuçları (n=205)			
	Çölyakla uyumsuz	121	59,0
	Çölyakla uyumlu	84	41,0
MARSH Skorları (n=84)			
	Çölyak-1	9	10,7
	Çölyak 3A	9	10,7
	Çölyak 3B	27	32,2
	Çölyak 3C	39	46,4

*Sütun yüzdesi

Hastaların %41,0’ının patoloji sonucu çölyakla uyumludur. Patoloji sonucu uyumlu olan hastaların %46,4’ünün MARSH skoru 3C’dir. Patoloji sonucu uyumlu olan hastaların %32,2’sinin MARSH skoru 3B’dir.

Tablo 7’de hastaların endoskopi sonuçlarının dağılımları sunulmuştur.

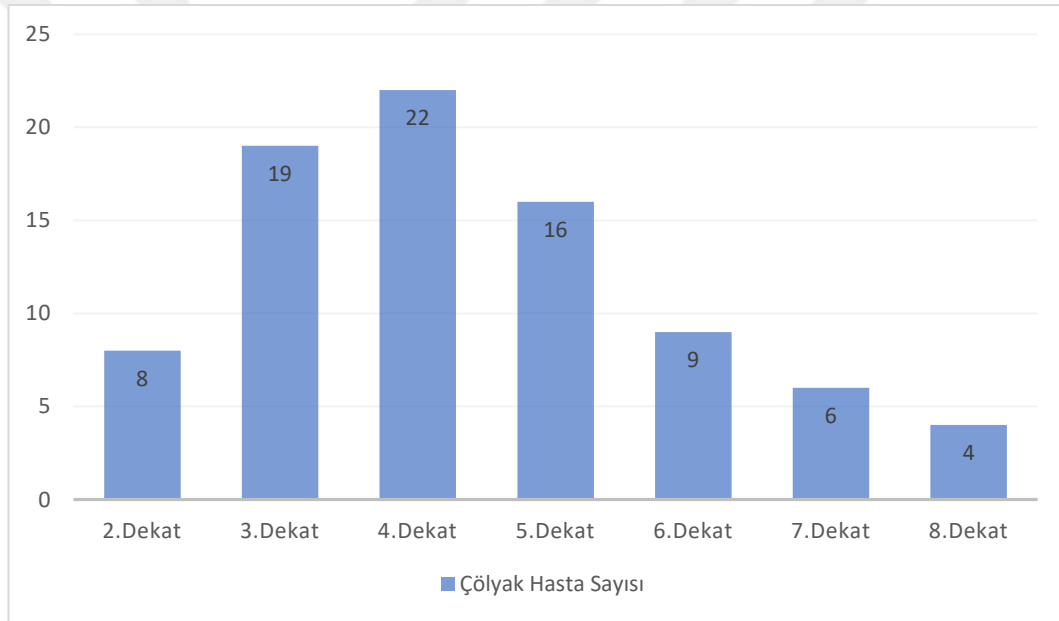
Tablo 7. Hastaların Endoskopi Sonuçlarının Dağılımları

	Sayı	(%)*
Endoskopi Sonuçları (n=205)		
Çölyakla uyumsuz	126	61,5
Çölyakla uyumlu	79	38,5

*Sütun yüzdesi

Hastaların %38,5'inin endoskopi sonucu çölyakla uyumludur.

Şekil 7'de çölyak hastalarının dekatlara göre dağılımı sunulmuştur.



Şekil 7. Çölyak Hastalarının Dekatlara Göre Dağılımı

Çölyak hastalarının en sık dördüncü (%26,2) ve üçüncü dekatta (%22,6) olduğu görülmüştür.

Tablo 8'de hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

	Sayı	(%)*
Anti DGP-IGA (n=205)		
Negatif	104	50,7
Pozitif	69	33,7
Sonucu yok	31	15,1
Gri zon	1	0,5
Anti DGP-IGG (n=205)		
Negatif	91	44,4
Pozitif	78	38,0
Sonucu yok	32	15,6
Gri zon	4	2,0
D-Transglutaminaz IGA (n=205)		
Negatif	127	62,0
Pozitif	49	23,9
Sonucu yok	25	12,1
Gri zon	4	2,0
D-Transglutaminaz IGG (n=205)		
Negatif	148	72,3
Pozitif	46	22,4
Sonucu yok	6	2,9
Gri zon	5	2,4
Total IGA (n=205)		
Düşük	3	1,5
Normal	110	53,7
Yüksek	3	1,5
Sonucu yok	89	43,3

*Sütun yüzdesi

Hastaların %50,7'sinin Anti DGP-IGA sonucu negatiftir. Hastaların %44,4'ünün Anti DGP-IGG sonucu negatiftir. Hastaların %62,0'ının D-

Transglutaminaz IGA sonucu negatiftir. Hastaların %72,3'ünün D-Transglutaminaz IGG sonucu negatiftir. Hastaların %53,7'sinin Total IGA sonucu normal sınırlarda çıkmıştır.

Tablo 9'da hastaların antikor düzeylerinin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların Antikor Düzeylerinin Dağılımı

	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Minimum;Maksimum)
Anti DGP-IGA (n=69)	82,9 $\pm$ 74,1	72,0 (10,2 ; 321,0)
Anti DGP-IGG (n=78)	63,2 $\pm$ 41,6	63,0 (10,7 ; 161,0)
D-Transglutaminaz IGA (n=49)	130,7 $\pm$ 65,0	151,0 (10,1 ; 201,0)
D-Transglutaminaz IGG (n=46)	87,6 $\pm$ 89,6	46,0 (10,0 ;321,0)

Test sonucu pozitif çıkan hastaların Anti DGP-IGA ortalaması 82,9 $\pm$ 74,1'dir. Test sonucu pozitif çıkan hastaların Anti DGP-IGG ortalaması 63,2 $\pm$ 41,6'dır. Test sonucu pozitif çıkan hastaların D-Transglutaminaz IGA ortalaması 130,7 $\pm$ 65,0'dır. Test sonucu pozitif çıkan hastaların D-Transglutaminaz IGG ortalaması 87,6 $\pm$ 89,6'dır.

Tablo 10'de yaş ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 10. Patoloji Sonuçlarına Yaşın Etkisi

	Patoloji Sonuçları		*p
	Çölyakla uyumsuz Ortalama ± Standart Sapma	Çölyakla uyumlu Ortalama ± Standart Sapma	
Yaş	39,3 ± 15,1	38,7 ± 15,0	0,783

*Student-T testi yapılmıştır.

Hastaların yaşı ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11’de cinsiyet ve antikor sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 11. Patoloji Sonuçlarına Cinsiyet ve Antikorların Etkisi

		Patoloji Sonucu		p
		Çölyakla uyumsuz n (%)*	Çölyakla uyumlu n (%)*	
Cinsiyet (n=205)	Kadın	88 (58,3)	63 (41,7)	0,716
	Erkek	33 (61,1)	21 (38,9)	
Anti DGP-IGA (n=173)	Negatif	85 (81,7)	19 (18,3)	0,001
	Pozitif	13 (18,8)	56 (81,2)	
Anti DGP-IGG (n=169)	Negatif	74 (81,3)	17 (18,7)	0,001
	Pozitif	22 (28,2)	56 (71,8)	
D-Transglutaminaz IGA (n=176)	Negatif	105 (82,7)	22 (17,3)	0,001
	Pozitif	5 (10,2)	44 (89,8)	
D-Transglutaminaz IGG (n=194)	Negatif	112 (75,7)	36 (24,3)	0,001
	Pozitif	5 (10,9)	41 (89,1)	

*Satır yüzdesi sunulmuştur. :Pearson ki-kare analizi yapılmıştır.

Hastaların cinsiyeti ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların antikor pozitifliği ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Antikor pozitifliği patolojinin çölyakla uyumlu olma sıklığını arttırmaktadır. Çölyakla uyumlu olanlarda antikor pozitifliği en sık D-Transglutaminaz IGA’da görülmüştür.

Tablo 12’de antikor testlerinin ve endoskopi sonuçlarının patoloji sonuçlarına göre duyarlılık, özgüllük ve test geçerliliği sonuçları sunulmuştur.

Tablo 12. Altın Standart Patoloji Sonuçlarına Göre Antikor Testleri ve Endoskopinin Duyarlılık Özgüllük ve Test Geçerliliği Sonuçları

	Patoloji Sonucuna Göre		
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Test Geçerliliği (%)
Anti DGP-IGA (n=173)	74,7	86,7	81,5
Anti DGP-IGG (n=169)	76,7	77,1	76,9
D-Transglutaminaz IGA (n=176)	66,7	95,4	84,6
D-Transglutaminaz IGG (n=194)	53,2	95,7	78,8
Endoskopi Sonucu	85,7	94,2	90,7

Altın standart olarak patoloji sonuçları kabul edildiğinde Anti DGP-IGA’nın özgüllüğü daha yüksek (%86,7) bulunmuştur. Anti DGP-IGG’nin özgüllüğü daha

yüksek (%77,1) bulunmuştur. D-Transglutaminaz IGA'nın özgüllüğü daha yüksek (%95,4) bulunmuştur. D-Transglutaminaz IGG'nin özgüllüğü daha yüksek (%95,7) bulunmuştur. Endoskopinin özgüllüğü daha yüksek (%94,2) bulunmuştur.

Tablo 13'de antikor testlerinin ve endoskopi sonuçlarının MARSH Skoruna göre duyarlılık, özgüllük ve test geçerliliği sonuçları sunulmuştur.

Tablo 13. Altın Standart MARSH skor 3'e Göre Antikor Testleri ve Endoskopinin Duyarlılık Özgüllük ve Test Geçerliliği Sonuçları

	MARSH Skoruna Göre		
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Test Geçerliliği (%)
Anti DGP-IGA (n=173)	82,0	86,8	84,9
Anti DGP-IGG (n=169)	81,5	75,9	78,1
D-Transglutaminaz IGA (n=176)	73,6	94,1	87,5
D-Transglutaminaz IGG (n=194)	58,8	95,2	82,4
Endoskopi Sonucu	86,6	89,2	88,2

Altın standart olarak MARSH skoru 3 olanlar hasta kabul edildiğinde Anti DGP-IGA'nın özgüllüğü daha yüksek (%86,8) bulunmuştur. Anti DGP-IGG'nin duyarlılığı daha yüksek (%81,5) bulunmuştur. D-Transglutaminaz IGA'nın özgüllüğü daha yüksek (%94,1) bulunmuştur. D-Transglutaminaz IGG'nin özgüllüğü

daha yüksek (%95,2) bulunmuştur. Endoskopinin özgüllüğü daha yüksek (%89,2) bulunmuştur.

Tablo 14’de antikor düzeyleri ile patoloji sonuçları arasındaki ilişki sunulmuştur.

Tablo 14. Patoloji Sonuçlarına Antikor Düzeylerinin Etkisi

	Patoloji Sonuçları		*p
	Çölyakla uyumsuz Ortalama ± Standart Sapma	Çölyakla uyumlu Ortalama ± Standart Sapma	
Anti DGP-IGA (n=69)	40,8 ± 31,9	92,6 ± 77,8	0,022
Anti DGP-IGG (n=78)	43,3 ± 31,1	70,9 ± 42,9	0,008
D-Transglutaminaz IGA) (n=49)	110,4 ± 75,9	133,1 ± 64,2	0,465
D-Transglutaminaz IGG (n=46)	34,8 ± 30,2	94,0 ± 92,4	0,165

*Student-T testi yapılmıştır.

Hastaların anti DGP-IGA ve anti DGP-IGG düzeyleri ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre çölyakla uyumlu patoloji sonucu olan hastaların antikor düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir. Hastaların D-Transglutaminaz IGA ve D-Transglutaminaz IGG düzeyleri ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15’de MARSH skoru ile antikor düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

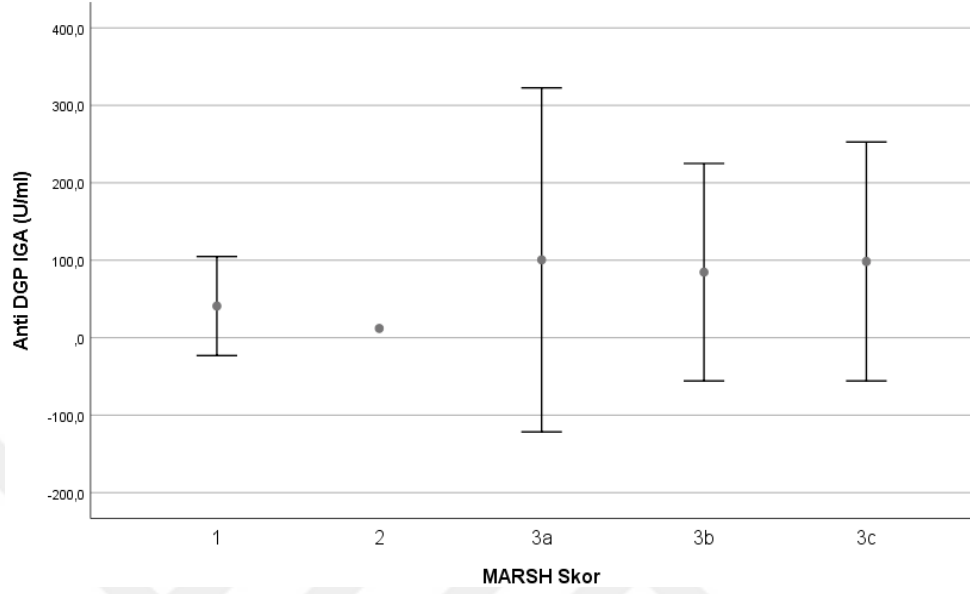
Tablo 15. Antikor Düzeylerinin MARSH Skoruna Etkisi

	MARSH Skoru			
	3A Ortalama $\pm$ Standart Sapma	3B Ortalama $\pm$ Standart Sapma	3C Ortalama $\pm$ Standart Sapma	*p
Anti DGP-IGA (n=55)	100,5 $\pm$ 111,0	84,5 $\pm$ 70,1	98,4 $\pm$ 77,1	0,822
Anti DGP-IGG (n=53)	63,5 $\pm$ 10,6	62,2 $\pm$ 38,1	81,4 $\pm$ 47,6	0,283
D-Transglutaminaz IGA) (n=42)	56,6 $\pm$ 62,7	146,0 $\pm$ 70,1	134,1 $\pm$ 59,1	0,186
D-Transglutaminaz IGG (n=40)	63,5 $\pm$ 34,6	76,5 $\pm$ 94,0	105,2 $\pm$ 95,6	0,629

*One-way ANOVA testi yapılmıştır

Hastaların antikor düzeyleri ile MARSH skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

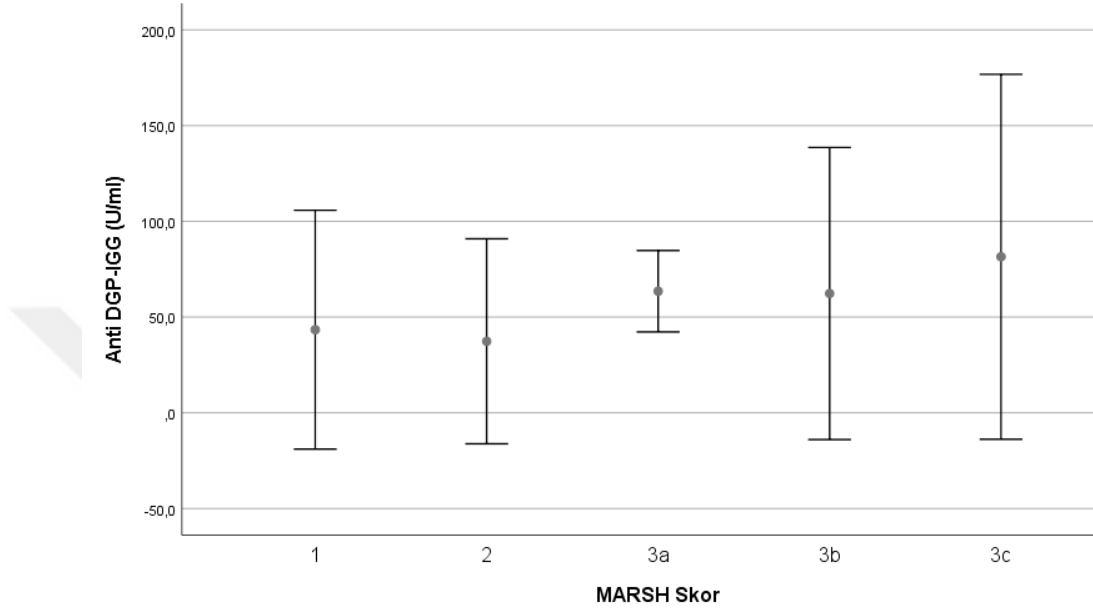
Şekil 8’de Anti-DGP-IGA değerlerinin MARSH Skorlarına göre dağılımı sunulmuştur.



Şekil 8. Anti-DGP-IGA Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı

Anti DGP-IGA ortalaması en yüksek olan grubun MARSH Skoru 3A olduğu görülmüştür.

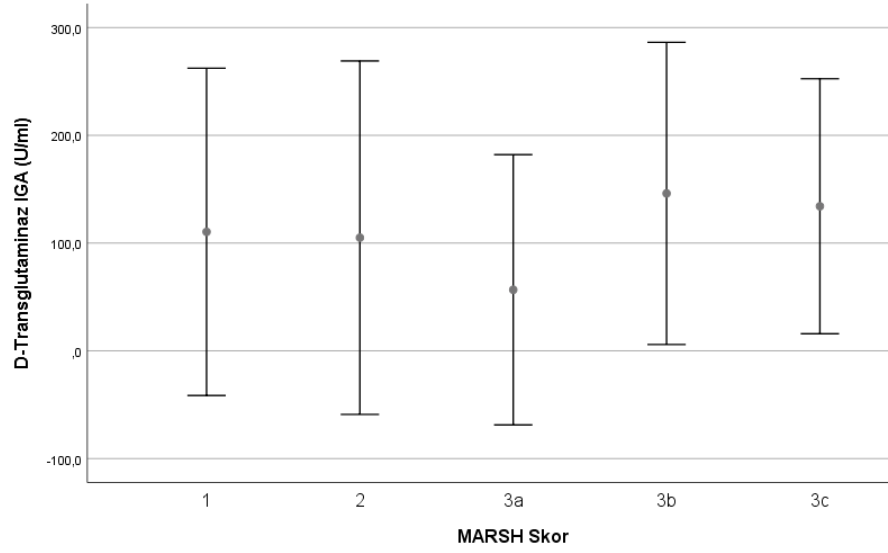
Şekil 9’da Anti-DGP-IGG değerlerinin MARSH Skorlarına göre dağılımı sunulmuştur.



Şekil 9. Anti-DGP-IGG Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı

Anti DGP-IGG ortalaması en yüksek olan grubun MARSH Skoru 3C olduğu görülmüştür.

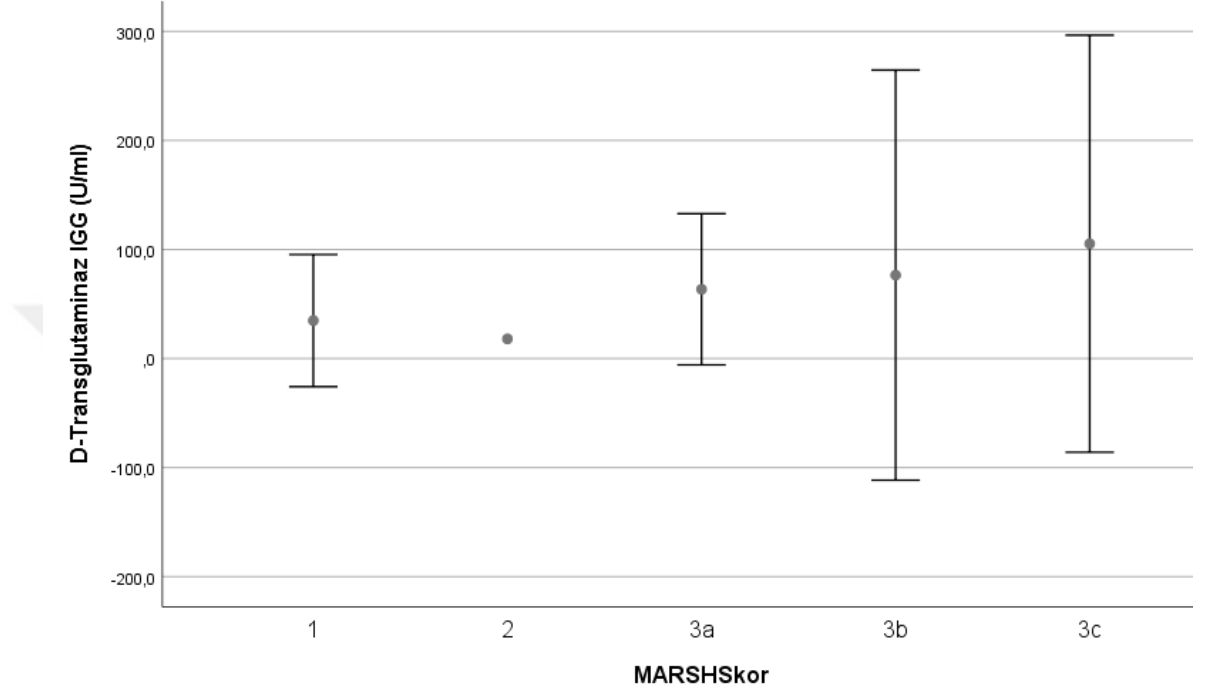
Şekil 10'da D-Transglutaminaz IGA değerlerinin MARSH Skorlarına göre dağılımı sunulmuştur.



Şekil 10. D-Transglutaminaz IGA Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı

D-Transglutaminaz IGA ortalaması en yüksek olan grubun MARSH Skoru 3B olduğu görülmüştür.

Şekil 11’de D-Transglutaminaz IGG değerlerinin MARSH Skorlarına göre dağılımı sunulmuştur.



Şekil 11. D-Transglutaminaz IGG Değerlerinin MARSH Skorlarına Göre Dağılımı

D-Transglutaminaz IGG ortalaması en yüksek olan grubun MARSH Skoru 3C olduğu görülmüştür.

Tablo 16’da endoskopi sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 16. Endoskopi Sonuçları ile Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Patoloji Sonucu		p
		Çölyakla uyumsuz n (%)*	Çölyakla uyumlu n (%)*	
Endoskopi Sonucu (n=205)	Çölyakla uyumsuz	114 (90,5)	12 (9,5)	0,001
	Çölyakla uyumlu	7 (8,9)	72 (91,1)	

*Satır yüzdesi sunulmuştur. 'Pearson ki-kare analizi yapılmıştır.

Endoskopi sonuçları ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 17’de MARSH skoru ile endoskopi sonucunun karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 17. MARSH Skoru ile Endoskopi Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Endoskopi Sonucu		p
		Çölyakla uyumsuz n (%)*	Çölyakla uyumlu n (%)*	
MARSH Skoru (n=75)	3A	3 (33,3)	6 (66,7)	0,169
	3B	3 (11,1)	24 (88,9)	
	3C	4 (10,3)	35 (89,7)	

*Satır yüzdesi sunulmuştur. 'Pearson ki-kare analizi yapılmıştır.

MARSH skoru ile endoskopi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18’de Antikor düzeyleri arasındaki korelasyon analizi sunulmuştur.

Tablo 18. Antikor Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	Anti DGP-IGA	
	Korelasyon Katsayısı	*p
Anti DGP-IGG (n=58)	0,526	0,001
D-Transglutaminaz IGA (n=35)	-0,022	0,901
D-Transglutaminaz IGG (n=39)	0,110	0,504

*Spearman korelasyon testi yapılmıştır

Anti DGP-IGA ile Anti DGP IGG arasında pozitif yönde orta şiddette ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Anti DGP IGA ile D-Transglutaminaz IGA arasında negatif yönde zayıf şiddette istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır ($p>0,05$). Anti DGP IGA ile D-Transglutaminaz IGG arasında pozitif yönde zayıf şiddette istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 19’da Antikor düzeyleri arasındaki korelasyon analizi (devamı) sunulmuştur.

Tablo 19. Antikor Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	Anti DGP-IGG	
	Korelasyon Katsayısı	*p
D-Transglutaminaz IGA (n=40)	0,085	0,602
D-Transglutaminaz IGG (n=39)	0,243	0,137

*Spearman korelasyon testi yapılmıştır

Anti DGP IGG ile D-Transglutaminaz IGA arasında pozitif yönde zayıf şiddette istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır ($p>0,05$).

Anti DGP IGG ile D-Transglutaminaz IGG arasında pozitif yönde zayıf şiddette istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 20’de antikor düzeyleri arasındaki korelasyon analizi (devamı) sunulmuştur.

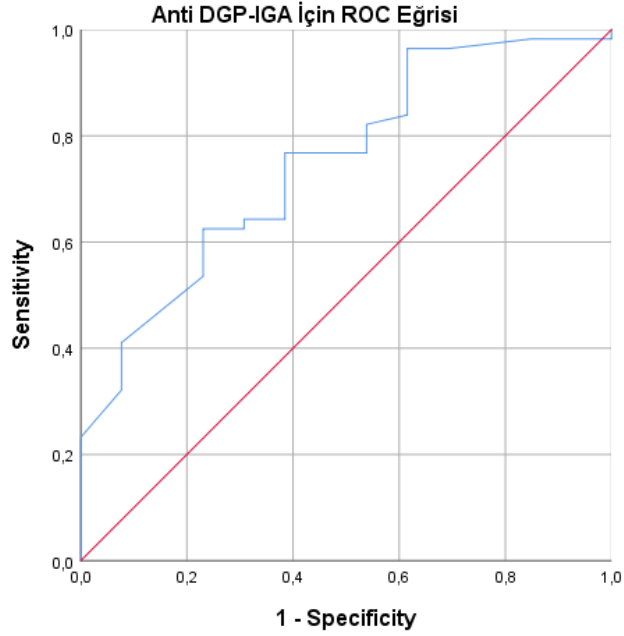
Tablo 20. Antikor Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	D-Transglutaminaz IGA	
	Korelasyon Katsayısı	*p
D-Transglutaminaz IGG (n=35)	-0,033	0,850

*Spearman korelasyon testi yapılmıştır

D-Transglutaminaz IGA ile D-Transglutaminaz IGG arasında negatif yönde zayıf şiddette istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştır ($p>0,05$).

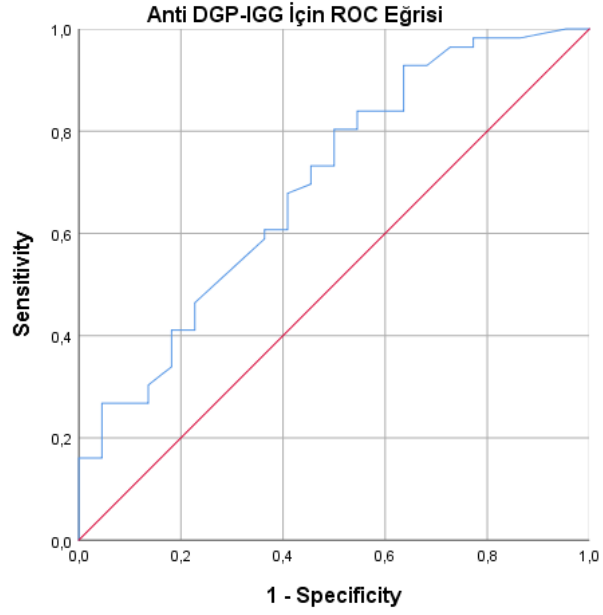
Şekil 12’de Anti DGP-IGA düzeylerinin patoloji sonuçlarına göre kestirim düzeyinin analizi sunulmuştur.



Şekil 12. Anti DGP-IGA Düzeyleri İçin ROC Analizi

Anti DGP-IGA düzeyi kayıtlı olan 69 hasta üzerinden yapılan analize göre p değeri anlamlıdır ($p < 0,05$). Çölyak hastalığı için optimum kestirim düzeyi 34 alındığında duyarlılık %76,8 özgüllük %61,5 olmaktadır.

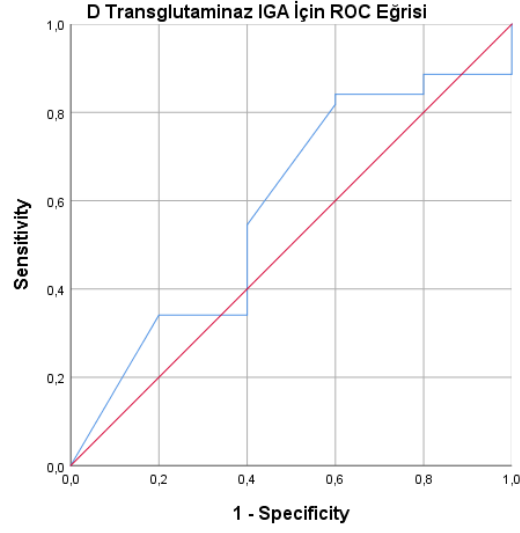
Şekil 13’de Anti DGP-IGG düzeylerinin patoloji sonuçlarına göre kestirim düzeyinin analizi sunulmuştur.



Şekil 13. Anti DGP-IGG Düzeyleri İçin ROC Analizi

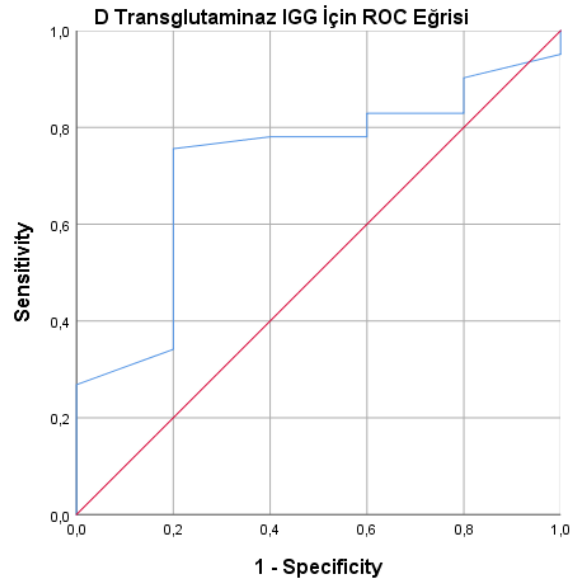
Anti DGP-IGG düzeyi kayıtlı olan 78 hasta üzerinden yapılan analize göre p değeri anlamlıdır ($p < 0,05$). Çölyak hastalığı için optimum kestirim düzeyi 60 alındığında duyarlılık %60,7 özgüllük %63,6 olmaktadır.

Şekil 14’de D-Transglutaminaz IGA düzeylerinin patoloji sonuçlarına göre kestirim düzeyinin analizi sunulmuştur.



Şekil 14. D Transglutaminaz IGA Düzeyleri İçin ROC Analizi
D Transglutaminaz IGA düzeyi kayıtlı olan 49 hasta üzerinden yapılan analize göre p değeri anlamlı değildir ($p>0,05$).

Şekil 15’de D-Transglutaminaz IGG düzeylerinin patoloji sonuçlarına göre kestirim düzeyinin analizi sunulmuştur.



Şekil 15. D Transglutaminaz IGG Düzeyleri İçin ROC Analizi

D Transglutaminaz IGG düzeyi kayıtlı olan 46 hasta üzerinden yapılan analize göre p değeri anlamlı değildir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

ÇH tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olan kronik bir hastalıktır. Ve gün geçtikçe prevelansı artmaktadır. Lohi ve arkadaşlarının Fin yetişkin bireylerde yaptığı 1978-80 ve 2000-2001 yılları ÇH prevelansını karşılatırdığı çalışmada son 20 yılda prevelansın iki katına çıktığı belirtilmiştir.(94)

Farklı kıtalardan değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda ÇH yaygınlığının %0,5-1 arasında olduğu gösterilmiştir.(95, 96, 97, 98)

Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda prevelans artışının kadınlarda erkeklere oranla 1.5 kat daha sık görüldüğü, bu sıklığın sebebi hem kadınlarda bazı komorbid otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi hem de kadınların erkeklere göre sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.(22, 99)

2013 yılında Finlandiya'daki bir çalışmada K/E oranı 3,1 olarak bulunmuş. (100)

Bizim çalışmamızda 205 hastanın 151'i kadın, 54'ü erkektir. 205 hastanın 84'üne ÇH tanısı konulmuş olup bunların da 63'ü kadın, 21'i erkektir. Çalışmamızda K/E oranı 3 olarak saptanmış olup literatürle benzer ortalama bir orana sahiptir.

Çalışmamızda ana kriter sonuçtan bağımsız hastanın intestinal patoloji raporunun ve antikorlardan en az birinin bakılmış olması olduğu için 205 hastanın 84'ünde ÇH saptanmış olması sebebiyle çalışmamızda prevelans hesaplanamaz. Fakat herhangi bir sebeple ÇH ön tanısıyla yapılan testler sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların %40'nın yeni tanı ÇH olması ve çalışmaya eski tanı ÇH'nın dahil edilmemiş olması sebebiyle %40 azımsanmayacak bir orandır ve buradan yola çıkılarak prevelenasın da kaydadeğer bir oran olduğu öngörülebilir.

Güney Yorkshire'da yapılan bir çalışmada erişkin ÇH ortalama tanı yaşı 44,9 olarak, Birleşik Krallık'da 4732 çölyak hastasının dahil edildiği başka bir kohort çalışmasında ise ortalama tanı yaşı 44 olarak saptanmış.(101, 102)

Van'da yapılan bir çalışmada 2009-2019 yılları arasında hastaneye başvuran 115 erişkin ÇH tarandığında bunların ortalama yaşları 33 ± 10.6 yıl, tanı yaşı ise 29.9 ± 5.8 yıl olarak bulunmuş.(103)

İsveç'te yapılan ÇH tanılı kadın hastaların dahil edildiği bir kohort çalışmasında hastaların %22'sinin 18 yaş altında, %39'unun 18-44 yaşları arasında ve %39'unun 45 yaş sonrası tanı aldığı belirtilmiştir.(104)

Çalışmamızda ise ÇH tanı yaşı $38,7 \pm 15,0$ olarak bulunmuş olup, yeni tanı çölyak hastaları en fazla 4.dekadda (n=22), sonra sırasıyla 3. Dekadda (n=19) ve 5.dekadda (n=16) yer almaktadır. Literatürle benzer bulunmakla birlikte biz çalışmamıza sadece yeni tanı çölyak hastalarını almış olup hali hazırda ÇH tanılı hastalar eklenip örneklem genişletilerek daha güvenilir bir sonuca ulaşılabilir. Ayrıca 18 yaşından küçük hastaları çalışmaya almamamız sebebiyle bu değer erişkin çölyak hastası yaş ortalamasını doğru verse de genel popülasyondaki ÇH ortalama yaşı için yaş sınırı olmaksızın örneklem genişletilmesi daha güvenilir olacaktır.

ÇH tanısında kullanılan testler, otoantikor testleri (anti-endomisyum ve anti-doku-transglutaminaz) ve gliadini hedef alan antikorlar(anti-deamide gliadin peptidler) olarak ikiye ayrılır.(64)

Singh ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada anti-doku transglutaminaz antikoru için hassasiyet %92,8, özgüllük %97,9, anti endomisyal antikoru için hassasiyet %73, özgüllük %99, deamide gliadin peptit antikoru için hassasiyet %87,8, özgüllük %94,1 olarak saptanmıştır. Anti doku transglutaminaz antikoru ve

anti deamidegliadin antikor konfirme edildiğinde birleştirilmiş hassasiyet 94, özgüllük %94,4'tür.(105, 106)

2000-2015 yılları arasındaki ÇH serolojisi için oluşturulan kılavuzlar taranarak oluşturulan ve 2016'da yayınlanan makalede anti-doku transglutaminaz IgA için hasasiyet ve özgünlük %98, Ig G için hassasiyet %70, özgünlük %95 olarak belirtilmiştir. Anti-deamide gliadin peptid Ig A için hassasiyet %98, özgünlük %90 olarak, Ig G için ise hassasiyet %80, özgünlük %98 olarak belirtilmiştir. Ayrıca serum IgA düzeyi 0,2 g/L'nin altında olduğunda, IgG bazlı bir tarama testi yapılması gerektiği, öncelikle de IgG DGP antikorlarına bakılmasının önerildiği fakat hafif düşük total IgA düzeyleri olan hastalarda ise IgA bazlı testler hala geçerliliğe sahip olduğu belirtilmiştir. (69)

Bizim çalışmamızda antikorların özgüllük ve duyarlılıkları şu şekilde saptanmıştır;

Doku transglutaminaz(Ttg) IGA için duyarlılık % 66,7, özgüllük %95,4, test geçerliliği %84,6,

Doku transglutaminaz IGG için ise duyarlılık %53,2, özgüllük %95,7, test geçerliliği %78,8,

DGP-IGA için duyarlılık %74,7, özgüllük %86, 7, test geçerliliği %81,5,

DGP-IGG için duyarlılık %76,7, özgüllük %77,1, test geçerliliği %76,9 olarak saptanmıştır.

Hastanemizde endomisyal antikorlar ve anti-gliadin antikor bakılmadığı için çalışmaya dahil etmedik.

Sırasıyla değerlendirecek olursak çalışmamızda;

Anti tTG IgA duyarlılık oranı literature göre düşük saptanmıştır. Çalışmamızda tek bir antikor titresine dahi bakılsa biyopsi yapılan tüm hastaları aldığımız için bu tespit yanlışlığına sebep olmuş olabilir. Ayrıca çalışmaya dahil ettiğimiz 205 hastanın 25 tanesinin anti Ttg IgA sonucu yok ve 4 tanesi gri zondadır. Retrospektif çalışma olduğu için bu 29 hastanın biyopsiyle eş zamanlı antikor değerine bakma imkanımız yok. Örneğin; 84 ÇH'nın 66'sının tTG Ig A sonucu mevcut olup (44'ü pozitif, 22'si negative) retrospektif bir çalışma olduğu için kalan 18 hastaya anti tTg IgA bakılamamıştır. Eş zamanlı bakılsa belki de o hastaların da seroloji sonucu pozitif çıkacak ve duyarlılık oranımız artacaktı.

Anti tTG IgA özgüllük oranı literatürle benzer çıkmıştır.

Anti Ttg IGG duyarlılık oranı literature oranla düşük saptanmıştır. Bunun sebebi anti Ttg IGA duyarlılık oranının düşük olmasıyla benzer sebeplerden olduğunu düşünüyoruz. 205 hastanın 6tanesinin sonucu yok 5 tanesinin ise değeri gri zon aralığındadır. 84 ÇH'nın ise 7 tanesinde bu teste bakılmamıştır. Örneklemimiz geniş olmadığı için bu az sayısal değerler bile oranı etkilemektedir.

Anti Ttg IGG özgüllük oranı literatürle benzerdir.

DGP IGA için hassasiyete bakacak olduğumuzda literature göre daha düşük bir oran saptanmıştır. Bunun sebepleri de anti tTG IgA duyarlılığı düşük saptanması ile benzer sebepler olduğunu düşünüyoruz. 205 hastanın 31 tanesinde bu teste bakılmamış ve 1 tanesi de gri zon aralığındadır. 84 ÇH'da ise 75 tanesi bu test sonucuna sahiptir.

DGP IGA için özgüllüğe baktığımızda özgüllük oranı literatürden hafif düşük saptanmıştır. Bunun sebebini de hastalardan bazılarının potansiyel veya latent ÇH olabileceğini düşündük. Bunun teyiti için ise hastaların sonraki dönem takiplerine

bakmak ve lüzum hali HLA DQ8 ve DQ2 bakılması gerekir. İlerleyen zamanlarda başka bir çalışma için bu çalışma bu şekilde genişletilerek prospektif bir çalışma haline getirilebilir.

DGP IGG için hassasiyete baktığımızda çalışmamızdaki oran literature göre daha düşük saptanmıştır. Bunun sebepleri de diğer antikorların duyarlılık oranlarının düşük çıkmasıyla benzer olduğunu düşünüyoruz. 205 hastanın 32 tanesinin antikoruna bakılmamış ve 4 tanesi gri zon aralığındadır. 84 tane ÇH tanısı alan hastaların ise 11 tanesi antikor sonucuna sahip değildir. Örneklem küçük olması sebebiyle bu eksik değerler oranlarda değişime yol açmış ve yanlış tespite yol açmış olabilir.

DGP IGG için özgüllüğe bakacak olursak oranımız literature göre düşük saptanmıştır.

Antikorların özgüllük ve hassasiyet oranlarının literatürle aynı olmamasının diğer bir sebebinin ise hastaların gluten alımının az olması olabileceğini düşündük. Bunun sebepleri de çalışma derinleştirildiğinde; bazı hastaların geçmişte dış merkezde ÇH tanısı alıp glutensiz beslenmeye geçtiği ve hastane veri tabanında bunla ilgili veri olmaması olabileceği, tanı almadan şikayetleri üzerine glutensiz beslenen bilinçli hastalar olabileceği, popüler kültürün glutensiz beslenmeyi övmesi

2008 yılında Kuloğlu ve arkadaşlarının Türkiye'deki 75 kişilik ÇH tanılı pediatrik popülasyonda yaptığı bir çalışmada ÇH'da HLA B8 %41,9, B13 %14,9, CW7 %48,6 ($p<0,05$), DR7 %43,1, DR17 %17,7 ve DQ2 %84,7 ($p<0,001$) olarak saptanmış. Klasik ÇH için; HLA B35 %24,4 ($p<0,05$), DR11 %36,7 ($p<0,01$) ve

DQ7 %31,8 ($p<0,05$) olarak saptanmış. Atipik ÇH için ise HLA B8 %58,6 ($p<0,05$) olarak saptanmış.(107)

1999 tarihli Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada ÇH tanılı çocuklarda yapılan çalışmada ise HLA A-25, B8, DR18 ve DQ2'nin çölyak hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Özellikle B8 antijenine sahip çocuklar normal popülasyona göre ÇH için beş kat daha yüksek riskli, DQ2 antijenine sahip çocuklar ise dokuz kat daha yüksek riskli bulunmuş.(108)

2019 tarihli bir yurtdışı çalışmasında ise ÇH tanısı için; HLA-DQ2.2, HLA-DQ2.5 ve HLA-DQ8 genlerinde biri veya ikisinin %99,7' ye varan bir pozitiflik oranının olduğundan bahsetmektedir. (109)

ÇH patogeneğinde HLA bağımlı adaptif yanıt da rol oynadığı için Türkiye’deki ÇH popülasyonunda HLA tip farklılaşması sebebiyle antikor testlerinin hassasiyetinin etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 205 hastadan 89 hastanın total IGA sonucu yoktu. Olası IGA eksikliği gözden kaçmış ve bu sebeple antikor düzeyi beklenenden düşük çıkmış olabilir. Bu da testlerin duyarlılığını azaltmış olabilir.

Çalışmamızda 3 hastada total IgA normal aralıktan düşük saptanmıştır. Bu hastaların tümünde bakılan antikorlar negative olup sadece bir tanesinin patolojisi ÇH ile uyumlu gelmiş olup MARSH 3B’dir. Bu hastanın aynı zamanda endoskopisi de ÇH ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda bu hastada 4 antikoru hepsine bakıldığı tespit edilmiş olup hepsi negative olarak sonuçlandığı görülmüştür.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmaya 2004-2006 arası hastaneye başvuran 2000 kişi dahil edilmiş. Tanıda altın standard olarak patolojide marsh grade 3 olması Kabul edilmiş. Bu 2000 kişinin 114’ünün yeni tanı çölyak

hastası olduğu saptanmış. 114 hastanın 43 tanesinde Marsh 3a, 44'ünde Marsh 3b, 27'sinde ise Marsh 3b lezyon saptanmış. Bu çalışmada titresi 15 U/ml olanların sonucu pozitif olarak alınmış. Marsh 3a lezyonu olanların ortalama tTG titresi 168, 1 U/ml, Marsh 3b olanların 165 U/ml, 3c olanların ise 255 U/ml olarak bulunmuş. ÇH tanısı almayan fakat potansiyel ÇH olduğu düşünülen 39 tane patolojisinde Marsh 1 olan hastanın ve 2 tane Marsh 2 olan hastanın tTG titreleri sırasıyla 22,7 U/ml ve 23 U/ml olarak saptanmış. Marsh 3c lezyonu olan hastalarda tTG titresinin, daha düşük Marsh derecelerindekinden önemli ölçüde yüksek saptamalarına rağmen, villöz atrofi olmayan hastalarda da yüksek bir tTG titresi olabileceği bildirilmiş. Eğer referans titresi daha yüksek bir değer alınırse pozitif prediktif değerin(PPV) artacağı görüşü savunulmuştur. Çalışmada bu haliyle PPV değeri %28,6 bulunmuştur. (110)

Çalışmamızda 84 yeni tanı çölyak hastalarının 9 tanesi (%10,7) marsh 1, 9 tanesi (%10,7) marsh 3a, 27 tanesi (% 32,2) marsh 3b, 39 tanesi (46,4) marsh 3c'dir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda marsh 2 lezyonu saptanmamıştır. Histopatolojik olarak marsh 2 lezyonunun, marsh 1 ve 3 lezyonları arasında bir yerde kalması ve marsh 1 ve 3 kadar net ayrımı olmaması sebebiyle bakan patologa bağlı olarak lezyonun marsh 1 veya 3'e daha fazla benzitilerek sonuca varıldığı kanaatindeyiz. Yukarıda bahsi geçen çalışmada da 2000 hastanın 114'üne ÇH tanısı konmuş ve çölyak tanısı için altın standard tanı olarak marsh grade 3 ü aldıkları için hepsi marsh 3 olarak belirtilmiş. Bu 2000 hastanın 39'u marsh 1, 2'si de Marsh 2 olarak sınıflandırılmış ve bu toplam 41 hasta altın standard olan grade 3'ü karşılamadığı için potansiyel ÇH olarak belirtilmiş.(110) Bizim çalışmamızda daha yüksek sayıda bir hasta popülasyonuna sahip olsaydı marsh 2 sınıfını da göreceğimizi düşünmekteyiz.

2021 yılında çocuk popülasyonda yapılan ve ÇH tanısı için altın standard marsh 3 grubunu alan bir çalışmada anti-tTG antikor titreleri ile Marsh skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmış. Normalin üst sınırından (≥ 84 U/ml) 10 katı daha yüksek bir anti-tTG titre değeri, derecesi Marsh 2'den büyük lezyonlarla ilişkilendirilmiş.(111)

2019-2020 yılları arasında İran Şiraz'da çocuk bölümüne başvuran çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada altın standar marsh skor 3 kabul edildiğinde IgA anti-tTG ve IgG anti-DGP antikor düzeyleri villöz atrofinin şiddeti ile korele bulunmuş. ($p < 0,0001$) Anti-Ttg negative olup anti-DGP pozitif olan hastalarda ise PPV %75 olara bulunmuş.(112)

Biz çalışmamızda altın standard olarak patoloji sonucunu aldık ve patoloji sonuçlarında marsh-1 de çölyak hastası olarak kabul edilmektedir. Altın standard tanı kriterimizi marsh-3 olarak güncellediğimizde ise önceki analizimize göre ; Anti DGP-IGA'nın duyarlılığı %74,7'den %82'e yükselmiş, özgüllüğü ise sırasıyla %86,7-86,8 olarak benzer bulunmuştur. Anti DGP-IGG'nin duyarlılığı %76,7'den %82'e yükselmiş, özgüllüğü ise %77,1'den %75,9'a düşmüştür. D-Transglutaminaz IGA'nın duyarlılığı %66,7'den %73,6'a yükselmiş, özgüllüğü ise %95,4'den %94,1'e gerilemiştir. D-Transglutaminaz IGG'nin duyarlılığı %53,2'den %58,8'e yükselmiş, özgüllüğü sırasıyla %95,7-95,2 olarak benzer bulunmuştur. Endoskopinin ise duyarlılığı %85,7'den %86,6'a yükselmiş, özgüllüğü %94,2den %89,2'ye gerilemiştir.

2017 tarihli ABD'nin bir çalışmasında ise anti-DGP testinin, anti-Ttg negative olan hastalarda ÇH tanısı koyabileceği fakat PPV değeri %15,5 olması sebebiyle pozitif öngörü veriminin düşük olabileceği düşünülmüş.(113)

ESPGHAN'ın 2020 kılavuzunda da TGA-IgA normalin üst sınırının (10x ULN) ≥ 10 katıysa ve aile kabul ederse, endomisyal antikorlara bakılması ve pozitif çıkması halinde biyopsisiz tanı ÇH tanısı konulabileceği belirtilmiştir.(114)

Bizim çalışmamızda,

Anti DGP-IGA bakılan 55 Marsh-3 hastası vardı. Bunlardan Marsh 3a için antikor titresi $100,5 \pm 111,0$, 3b için $84,5 \pm 70,1$, 3c için ise $98,4 \pm 77,1$. P değeri 0,822 olarak saptanmış olup anlamlı kabul edilmemiştir.

Anti DGP-IGG bakılan 53 Marsh-3 hastası vardı. Bunlardan Marsh 3a için antikor titresi $63,5 \pm 10,6$, 3b için $62,2 \pm 38,1$, 3c için ise $81,4 \pm 47,6$. P değeri 0,283 olarak saptanmış olup anlamlı kabul edilmemiştir.

D-Transglutaminaz IGA bakılan 42 Marsh-3 hastası vardı. Bunlardan Marsh 3a için antikor titresi $56,6 \pm 62,7$, 3b için $146,0 \pm 70,1$, 3c için ise $134,1 \pm 59,1$. P değeri 0,186 olarak saptanmış olup anlamlı kabul edilmemiştir.

D-Transglutaminaz IGG bakılan 40 Marsh-3 hastası vardı. Bunlardan Marsh 3a için antikor titresi $63,5 \pm 34,6$, 3b için $76,5 \pm 94,0$, 3c için ise $105,2 \pm 95,6$. P değeri 0,629 olarak saptanmış olup anlamlı kabul edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda 4 antikoru titresi de ÇH şiddeti ile ilişkili olarak görülmemektedir. Bunun sebebi daha önce bahsettiğimiz gibi hastaların gluten tüketiminin az olması olabilir. Türkiye'deki HLA tip farklılaşmasından veya örneklemin küçük olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca Total IGA düzeyi bakılmayan hastalarda olası IGA eksikliği sebebiyle titreler düşük saptanmış olabilir.

İstatiksel açıdan değerlendirecek olursak ise ROC analiziyle, sayısal değişkenin genel olarak tanısal değeri olup olmadığı ve uygun bir sınır değeri olup olmadığını anlayabiliriz. Sayısal değişkenin tanısal bir değeri yoksa sensitivite

arttıkça spesifite aynı oranda düşer. Bizim çalışmamızda tüm hastalar için antikor titre değerlerinin elimizde olmaması önemli bir kısıtlılık oluşturdu. Elimizde antikor verisi olanlardan bir çoğunun çölyak uyumlu olması analizde aslında doğru bir sonuç elde etmemizi güçleştirdi.(çalışmamızda bu oran neredeyse 4'e 1). Daha dengeli dağılım olsa sonuçlar daha farklı çıkabilirdi. Ayrıca veri setinde çok uç değerler mevcuttu (sınır değeri 20-30 iken antikorum değerinin 300 olması gibi).

Çölyak ile uyumlu endoskopik morfolojik bulguların hassasiyeti %59-94, özgüllüğü %92-100 aralığındadır.(70, 71)

Çalışmamızda endoskopik görünümün hassasiyeti 85,7, özgüllüğü 94,2, test geçerliliği 90,7 olarak saptanmıştır. Yani endoskopik görünümde gözden kaçan lezyonlar olabileceği gibi çölyacı andıran çölyak dışı lezyonlar da olabilir. Bu sebeple endoskopi yapıldığı takdirde postbulber bölgeden 4 adet biyopsi alınması gerekliliğini savunuyoruz. Hastanemizin ÇH için endoskopi hassasiyeti ve özgüllüğü %100 saptanmamış olsa da mevcut saptadığımız değerler literature göre kayda değer bir şekilde oldukça yüksektir.

6. SONUÇ

Yapmış olduğumuz çalışmada 2014-2022 yılları arasında hastanemize başvuran hem çölyak hastalığı için serolojik antikorlardan en az biri için tetkik edilen hem de çölyak hastalığı şüphesiyle intestinal biyopsisi yapılan 205 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Elde ettiğimiz bulgular özetle;

- Hasta popülasyonunun %73,7'sini kadın cinsiyeti oluşturmaktaydı.
- Hasta popülasyonunun yaş ortalaması $39,0 \pm 15,0$ olarak izlendi.
- Hasta popülasyonunun %41'ine patoloji sonucuyla çölyak tanısı konmuştur.
- Yeni tanı çölyak hastalarının %63'ünü kadın cinsiyeti oluşturmaktaydı.
- Yeni tanı çölyak hastalarının yaş ortalaması $38,7 \pm 15,0$ olarak izlendi.
- Tanı alan hastalar yoğunluklu olarak sırasıyla 4. Ve 3.dekadda yer almaktaydı.
- Doku transglutaminaz(Ttg) IGA için duyarlılık % 66,7, özgüllük %95,4, test geçerliliği %84,6 olarak saptanmıştır.
- Doku transglutaminaz IGG için ise duyarlılık %53,2, özgüllük %95,7, test geçerliliği %78,8 olarak saptanmıştır.
- DGP-IGA için duyarlılık %74,7, özgüllük %86, 7, test geçerliliği %81,5 olarak saptanmıştır.
- DGP-IGG için duyarlılık %76,7, özgüllük %77,1, test geçerliliği %76,9 olarak saptanmıştır
- Hasta popülasyonunda 3 tane, yeni tanı çölyak hastalarının içinde ise bir tane hastada total IgA referans aralığından daha düşük olduğu

kaydedilmiştir. Çölyak tanısı alan hastanın hem IgA bazlı hem de IgG bazlı çölyak antikorları negatif olarak sonuçlanmış, endoskopik makroskobik görünüm ve patoloji ise çölyak ile uyumlu raporlanmıştır.

- Hastaların anti DGP-IGA ve anti DGP-IGG düzeyleri ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre çölyakla uyumlu patoloji sonucu olan hastaların antikor düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir.
- Hastaların D-Transglutaminaz IGA ve D-Transglutaminaz IGG düzeyleri ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- Hastaların antikor düzeyleri ile MARSH skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- Yaptığımız çalışmaya göre çölyak antikorlarının özgüllük ve hassasiyet oranları literatürden farklı çıkmıştır. Ayrıca biyopsi yapılmadan antikor titresiyle tanı koyabileceğimiz bir cut-off değeri elde edemedik. Bu sebeple serolojinin patolojiyle doğrulanmasını savunuyoruz.

7. KAYNAKÇA

REFERENCE

1. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:194.
2. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1-18.
3. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, Lopez R, Kumaravel A, Carey WD, et al. Diagnosis of celiac disease in adults based on serology test results, without small-bowel biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):511-6.
4. TUNCEL F, ALPASLAN, A., Endoskopi Gastrointestinal. 2020;28(3, 107):107-12.
5. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):651-8.
6. Goldman L SAG. Cecil Medicine. AMERICA 2016. 453 p.
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
9. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-7.

10. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ*. 1988;297(6664):1646-9.
11. Abel EK. The rise and fall of celiac disease in the United States. *J Hist Med Allied Sci*. 2010;65(1):81-105.
12. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-20.
13. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med*. 2005;26(6):421-58.
14. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med*. 1986;164(1):333-8.
15. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65(8):909-11.
16. Fasano A, ve Catassi, C. *Gastroenterology* 2001.
17. MN. M. *Gastroenterology* 1992. 330-54 p.
18. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
19. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S47-51.
20. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36.e2.
21. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):19-27.

22. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.
23. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):689-91.
24. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1479-84.
25. Beser OF, Gulluelli E, Cullu Cokugras F, Erkan T, Kutlu T, Yagci RV, et al. Prevalence and Clinical Features of Celiac Disease in Healthy School-Aged Children. *Dig Dis Sci*. 2019;64(1):173-81.
26. Comba A, Eren NB, Demir E. Prevalence of celiac disease among school-age children in Çorum, Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(5):595-600.
27. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):508-11.
28. Owens SR, Greenson JK. The pathology of malabsorption: current concepts. *Histopathology*. 2007;50(1):64-82.
29. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.
30. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59.
31. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.

32. Liu J, Juo SH, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet.* 2002;70(1):51-9.
33. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(3):354-65.
34. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama.* 2005;293(19):2343-51.
35. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32 Suppl 1:78-81.
36. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346(3):180-8.
37. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):316-9.
38. Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol.* 2013;178(12):1721-30.
39. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):821-7.
40. Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, Reuter S, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest.* 2012;122(3):1082-96.
41. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2333-40.

42. Yıldırım H, Yılmaz, H.Ö. Çölyak Hastalığı İle Tamamlayıcı Beslenme, Anne Sütü Ve Emzirme İlişkisi. Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. 2020.
43. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012;142(1):39-45.e3.
44. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):507-13.
45. Maruntelu I, Preda CM, Sandra I, Istratescu D, Chifulescu AE, Manuc M, et al. HLA Genotyping in Romanian Adult Patients with Celiac Disease, their First-degree Relatives and Healthy Persons. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(2):191-7.
46. Schuppan D, Hahn EG. Biomedicine. Gluten and the gut-lessons for immune regulation. *Science*. 2002;297(5590):2218-20.
47. Piper JL, Gray GM, Khosla C. High selectivity of human tissue transglutaminase for immunoactive gliadin peptides: implications for celiac sprue. *Biochemistry*. 2002;41(1):386-93.
48. Halttunen T, Mäki M. Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology*. 1999;116(3):566-72.
49. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-9.
50. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):185-96.
51. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349(9067):1755-9.

52. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S19-24.
53. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):969-71.
54. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
55. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(4):320-5; quiz e36.
56. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Mäki M. Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(9):1205-16.
57. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-71.
58. Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(3):408-12.
59. Mehta G, Taslaq S, Littleford S, Bansal DS, Thillainayagam A. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008;69(2):84-7.
60. Kuloğlu Z. Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*,. 2014;8(2).
61. FG D. Gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı): klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15.
62. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut*. 1992;33(12):1633-7.

63. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9(2):231-49.
64. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1112-7.
65. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, Sulej J, Beutner EH, Kumar V, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987;6(4):529-34.
66. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991;66(8):941-7.
67. Swallow K, Wild G, Sargur R, Sanders DS, Aziz I, Hopper AD, et al. Quality not quantity for transglutaminase antibody 2: the performance of an endomysial and tissue transglutaminase test in screening coeliac disease remains stable over time. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(1):100-6.
68. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet*. 1999;354(9180):744-5.
69. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician*. 2016;62(1):38-43.
70. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, Cianci R, Cremonini F, Zuccalà G, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(5):732-8.
71. Lo A, Guelrud M, Essenfild H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(2):377-82.
72. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):19-37.

73. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
74. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, Smillie DM, Sanders DS. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1392-7.
75. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9(2):273-93.
76. Gonzalez RS, Salaria SN, Bohannon CD, Huber AR, Feely MM, Shi C. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology*. 2017;70(4):558-67.
77. Volta U, Caio G, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, Boschetti E, et al. Features and Progression of Potential Celiac Disease in Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):686-93.e1.
78. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(6):717-20.
79. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269(6):604-13.
80. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37(3):86-105.
81. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):243-51.
82. Feldman M FL, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features 2010.
83. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(49):835-46.

84. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, Iyer V, Garan H, Green PH. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol.* 2017;9(8):652-66.
85. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1136-42.e3.
86. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(3):169-75.
87. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 2014;30(1):16-24.
88. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007;109(2):412-21.
89. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):582-93.
90. Comba A, Çaltepe G, Yüce Ö, Erena E, Kalaycı AG. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(4):248-55.
91. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):352-9.
92. Simpson S, Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):797-809.
93. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38.

94. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1217-25.
95. Marafini I, Monteleone G, Stolfi C. Association Between Celiac Disease and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).
96. van Gils T, Brand HS, de Boer NK, Mulder CJ, Bouma G. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease. *Br Dent J.* 2017;222(2):126-9.
97. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-43.
98. Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):675-81.
99. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(4):507-25.
100. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1095-101.
101. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J.* 2002;78(915):31-3.
102. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125(2):429-36.
103. KAYAR Y. SN, DERTLİ R., BİLGİLİ M.A., AĞIN M., YILDIRIM N., Demographic, Histopathological and Clinical Features of Patients with Celiac Disease. *Van Medical Journal.* 2019.

104. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut*. 2010;59(11):1471-5.
105. Singh P, Singh A, Silvester JA, Sachdeva V, Chen X, Xu H, et al. Inter- and Intra-assay Variation in the Diagnostic Performance of Assays for Anti-tissue Transglutaminase in 2 Populations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2628-30.
106. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Mäki M, Kelly CP, et al. Diagnostic Accuracy of Point of Care Tests for Diagnosing Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(7):535-42.
107. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr*. 2008;50(6):515-20.
108. Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, Cullu F, Tümay GT. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr*. 1999;41(2):181-8.
109. Rouvroye MD, van Zijtveld S, Bonnet P, Spierings E, Bontkes HJ. HLA-DQ Typing Kits in Diagnosis and Screening for Celiac Disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(6):418-22.
110. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):314-20.
111. Taneja K, Mahajan N, Rai A, Malik S, Khatri A. Association of Anti-tissue Transglutaminase Antibody Titers and Duodenal Biopsy Findings in Pediatric Patients of Celiac Disease. *Cureus*. 2021;13(3):e13679.
112. Anbardar MH, Haghighi FG, Honar N, Zahmatkeshan M. Diagnostic Value of Immunoglobulin G Anti-Deamidated Gliadin Peptide Antibody for

Diagnosis of Pediatric Celiac Disease: A Study from Shiraz, Iran. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;25(4):312-20.

113. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, et al. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1272-6.
114. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.



8. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çölyak hastalığı (ÇH), belirli genetik tiplere sahip bireylerde glutene maruziyet sonucu tetiklenen ince barsağın immün aracılı kronik inflamatuvar bir bozukluğudur. Son yıllarda insidansında kayda değer bir artış göze çarpmaktadır. İnsidanstaki artış tanı testlerine ulaşımın kolaylaşmasına bağlı olarak düşünülse de hastalığın kendisinin de gerçek bir insidans artışında olduğu düşünülmektedir. Prevalans cinsiyet, yaş ve coğrafi koşullar gibi faktörlerden etkilenmektedir. Gluten kullanım sıklığının farklılığına bağlı olarak prevalans da coğrafi bölgelere göre değişmektedir.

Çölyak hastalığı tanısı intestinal biyopsi ile konmaktadır. Tarama testi olarak kullanılan Serolojik testlerdeki çölyak antikorlarının titrelerine göre biyopsi olmadan tanı konulabileceğine yönelik çalışmalar mevcut olsa da biyopsi halen tanıda altın standart yöntem olarak kabul görmektedir.

Biz bu çalışmada 2014-2022 arası hastanemize başvuran ve intestinal biyopsi ile en az bir çölyak antikoru bakılan hastaları retrospektif olarak taradık ve bu çalışmayla çölyak tansında seroloji, endoskopi ve patolojinin korelasyonunu değerlendirdik. Antikor titrelerine de bakarak biyopsi yapılmadan titreler belli katsal oranlarda ise biyopsi yapılmadan çölyak tanısı konulabilir mi bunu araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 205 hasta dahil edildi ve bunlardan 205'i yeni tanı çölyak hastası olarak değerlendirildi. Hastaların geriye dönük olarak epikrizleri, endoskopi ve patoloji sonuçları, laboratuvar verileri tarandı. Varsa çölyak antikorlarının titreleri kaydedildi.

BULGULAR: Hasta popülasyonunun %73,7'sini kadın cinsiyeti oluşturmaktaydı. Hasta popülasyonunun yaş ortalaması $39,0 \pm 15,0$ olarak izlendi. Hasta popülasyonunun %41'ine patoloji sonucuyla çölyak tanısı konmuştur. Yeni tanı çölyak hastalarının %63'ünü kadın cinsiyeti oluşturmaktaydı. Yeni tanı çölyak hastalarının yaş ortalaması $38,7 \pm 15,0$ olarak izlendi. Tanı alan hastalar yoğunluklu olarak sırasıyla 4. ve 3.dekadda yer almaktaydı. Doku transglutaminaz(Ttg) IGA için duyarlılık % 66,7, özgüllük %95,4, test geçerliliği %84,6 olarak saptanmıştır. Doku transglutaminaz IGG için ise duyarlılık %53,2, özgüllük %95,7, test geçerliliği %78,8 olarak saptanmıştır. DGP-IGA için duyarlılık %74,7, özgüllük %86, 7, test geçerliliği %81,5 olarak saptanmıştır. DGP-IGG için duyarlılık %76,7, özgüllük %77,1, test geçerliliği %76,9 olarak saptanmıştır. Hasta popülasyonunda 3 tane, yeni tanı çölyak hastalarının içinde ise bir tane hastada total IgA referans aralığından daha düşük olduğu kaydedilmiştir. Çölyak tanısı alan hastanın hem IgA bazlı hem de IgG bazlı çölyak antikorları negatif olarak sonuçlanmış, endoskopik makroskopik görünüm ve patoloji ise çölyak ile uyumlu raporlanmıştır. Hastaların anti DGP-IGA ve anti DGP-IGG düzeyleri ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre çölyakla uyumlu patoloji sonucu olan hastaların antikor düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir. Çalışmamızda anti DGP-IGA düzeyleri 2,26 kat, anti- DGP-IGG düzeyleri 1,63 kat daha yüksek bulunmuştur. Roc analizi sonuçlarında anti-DGP IGA için optimum kestirim düzeyi 34 alındığında duyarlılık %76,8 özgüllük %61,5 olmaktadır. Anti DGP-IGG için optimum kestirim düzeyi 60 alındığında duyarlılık %60,7 özgüllük %63,6 olmaktadır. Roc analizinde sensitiviteyi %100 alınarak bir titre düzeyine ulaşılmaya çalışıldığında ise spesifite %50nin altına düştüğü için ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmediği için çalışma

verilerimizde sensitivitenin %100 olduğu bir kestirim düzeyi saptanamamıştır. Hastaların D-Transglutaminaz IGA ve D-Transglutaminaz IGG düzeyleri ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Hastaların çölyak antikorlarının düzeyleri ile MARSH skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerde çölyak hastalığının yaş ortalaması ve K/E oranı literatürle benzer olarak bulunmuştur. Endoskopinin özgüllük ve hassasiyeti ise literatüre göre yüksek bulunmuştur. Çölyak antikorlarının hassasiyet ve özgüllük oranları literatürden daha farklı oranlarda bulunmuştur. Bu farklılığın Türkiye’deki HLA tip farklılaşmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: erişkin, çölyak hastalığı, endoskopi, çölyak antikorları, çölyak tanısı

9. ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Celiac disease (CD) is an immune-mediated chronic inflammatory disorder of the small intestine triggered by gluten exposure in individuals with specific genetic types. There has been a significant increase in its incidence in recent years. Although the increase in incidence is thought to be due to more accessible access to diagnostic tests, the disease is believed to be an actual increase in incidence. Prevalence is influenced by factors such as gender, age, and geographical conditions. The prevalence also varies by geographical region due to differences in the prevalence of gluten intake.

Celiac disease is diagnosed by intestinal biopsy. Although studies suggest that the diagnosis can be made without biopsy according to the titers of celiac antibodies in serologic tests used as screening tests, the biopsy is still accepted as the gold standard method in diagnosis.

In this study, we retrospectively reviewed the patients admitted to our hospital between 2014 and 2022 with at least one celiac antibody detected by intestinal biopsy and evaluated the correlation of serology, endoscopy, and pathology in diagnosing celiac disease. We also investigated whether celiac disease can be diagnosed without biopsy if the titers are at certain multiples without biopsy by looking at autoantibody titers.

MATERIALS AND METHODS: In our study, 205 patients were included, and 205 were newly diagnosed celiac patients. Patients' epicrises, endoscopy and

pathology results, and laboratory data were retrospectively reviewed. Titers of celiac antibodies, if any, were recorded.

RESULTS: Female gender constituted 73.7% of the patient population. The mean age of the patient population was 39.0 ± 15.0 years. Celiac disease was diagnosed by pathology in 41% of the patient population. The female gender constituted 63% of newly diagnosed celiac patients. The mean age of newly diagnosed celiac patients was 38.7 ± 15.0 years. The diagnosed patients were predominantly in the 4th and 3rd decade, respectively. - The sensitivity, specificity, and test validity for tissue transglutaminase (Ttg) IGA were 66.7%, 95.4%, and 84.6%, respectively. For tissue transglutaminase IGG, sensitivity was 53.2%, specificity was 95.7%, and test validity was 78.8%. For DGP-IGA, sensitivity was 74.7%, specificity was 86.7%, and test validity was 81.5%. For DGP-IGG, sensitivity was 76.7%, specificity was 77.1%, and test validity was 76.9%. Total IgA was lower than the reference range in 3 patients in the patient population and one in newly diagnosed celiac patients. IgA and IgG-based celiac antibodies were negative, and endoscopic macroscopic appearance and pathology were compatible with celiac disease. There was a statistically significant difference between anti DGP-IGA and anti DGP-IGG levels and pathology results. Accordingly, autoantibody levels were significantly higher in patients with pathology results compatible with celiac disease. In our study, anti-DGP-IGA levels were found 2.26 times higher and anti-DGP-IGG levels 1.63 times higher. In the Roc analysis results, when the optimum cut-off level for anti-DGP IGA is taken as 34, the sensitivity is 76.8%, the specificity is 61.5%. When the optimum cut-off level for anti DGP-IGG is taken as 60, the sensitivity is

60.7%, the specificity is 63.6%. When trying to reach a titer level by taking the sensitivity as 100% in the Roc analysis, a prediction level of 100% sensitivity could not be determined in our study data, since the specificity fell below 50% and this was not considered statistically significant. There was no statistically significant difference between D-Transglutaminase IGA and D-Transglutaminase IGG levels and pathology results. There was no statistically significant difference between the levels of celiac antibodies and MARSH scores.

CONCLUSION: In the data we obtained from our study, the mean age and F/M ratio of celiac disease was similar to the literature. The specificity and sensitivity of endoscopy were higher than in the literature. The sensitivity and specificity rates of celiac antibodies were found to be different from the literature. This difference was thought to be due to HLA-type differentiation in Turkey.

Keywords: adult, celiac disease, endoscopy, celiac antibodies, celiac diagnosis

10. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak hastalığında serolojik, endoskopi ve histopatolojinin korelasyonu							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları –Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.03.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	Belge Adı			Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 326	Toplantı tarihi: 24.04.2023							
	Çölyak hastalığında serolojik, endoskopi ve histopatolojinin korelasyonu başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI									
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI									
Prof. Dr. Ebru ARHAN									
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu									
Unvanı/Adı/Soyadı									
Uzmanlık Alanı									
Kurumu									
Cinsiyet									
Araştırmayla ilişkisi									
Katılımı									
Prof. Dr. B. İNCAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒				
Doç. Dr. B. İNCAN	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒				
Prof. Dr. B. ÖYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒				
Prof. Dr. B. İNCAN	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒				

Prof. Dr.		Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr.		Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr.		Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr.	POĞLU	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Klinik AD.	Sağ.Bil Öniv Ankara Eğt Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr.		Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr.		İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr.		Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr.		Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör.		Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İknü		Hukukçu	Ankara İ. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CA		Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.On.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gülşah DAĞ

Doğum Yeri ve Tarihi :

Eğitimi :

Denizli Erbakır Fen Lisesi (2009)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2016)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2023)

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları:

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2016	Burdur Karamanlı Toplum Sağlığı Merkezi	Pratisyen Hekim
2017-2019	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı	Asistan Doktor
2019- 2023	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Asistan Doktor

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : -

Bilimsel Etkinlikleri :-